

OVER
DE KOORTSVERWEKKENDE WERKING
VAN DIGITALINE.

ACADEMISCH PROEFSCHRIFT,

DOOR

P. K. PEL.

LEIDEN,
GEBROEDERS VAN DER HOEK.
1876.

O V E R

DE KOORTSVERWEKKENDE WERKING VAN
DIGITALINE.

LEIDEN: BOEKDRUKKERIJ VAN L. VAN NIFTERIK HZ.

O V E R
DE KOORTSVERWEKKENDE WERKING
VAN DIGITALINE.

ACADEMISCH PROEFSCHRIFT,

TER VERKRIJGING VAN DEN GRAAD VAN

DOCTOR IN DE GENEESKUNDE;

AAN DE HOOGESCHOOL TE LEIDEN,

OP GEZAG VAN DEN RECTOR MAGNIFICUS

D^R. JOHANNES HENRICUS SCHOLTEN,

HOOGLERAAR IN DE FACULTEIT DER GODGELEERDHEID,

VOOR DE FACULTEIT TE VERDEDIGEN

Op Vrijdag, den 29^{sten} September 1876, des namiddags te 3 uren,

DOOR

PIETER KLAZES PEL,

GEBOREN TE DRAGTEN.



LEIDEN,
GEBROEDERS VAN DER HOEK.
1876.

Van mijne Ouders.



Digitized by the Internet Archive
in 2026

I N H O U D.

	Bladz.
Inleiding	1
Historisch overzicht	8
Eigen waarnemingen	23
Proeven op dieren	62
Stellingen	93



INLEIDING.

De digitaline, het werkzame bestanddeel van de folia digitalis, is een van de weinige middelen, waarvan de werking op het gezonde organisme nauwkeurig is nagegaan. Het waren voornamelijk de onderzoekingen van TRAUBE, BOEHM, ACKERMANN en anderen, die de digitalis tot een der best gekende pharmaca uit onzen geheelen artsenijschat maakten.

Stond niet hare polsvertragende werking evenals haar invloed op de drukking in het arterieele stelsel boven allen twijfel verheven? Waande men haar antipyretisch effect niet voor absoluut zeker, wanneer zij in eene bepaalde dosis werd voorgeschreven? Ik behoef slechts te herinneren aan de ruime toediening der digitalis bij acute ziekten als typhus, pleuritis en bovenal pneumonie, alleen en uitsluitend om gunstig te influenceeren op het beloop der koorts.

Doch 't kan verkeeren! In den laatsten tijd heeft zich eene stem doen hooren tegen deze algemeen aangenomen leer. Dr. otto maakt in het „Deutsche Archiv für klini-

sche Medicin, Band XVI" eenige waarnemingen bekend, waaruit moet blijken, dat digitaline, in eene zekere dosis toegediend, niet antipyretisch werkt, maar integendeel de inwendige lichaamswarmte verhoogt, ja zelfs eenen complete koortsaanval verwekt. Na de subcutane injectie van 0,002 gram of eene grootere gift per os zag Dr. otto constant na eenige uren koorts optreden met al de eigenaardige en onaangename symptomen, die hiermede bijna altijd plegen gepaard te gaan. Nadat de koorts, ongeveer 10 uren na de toediening, haar maximum had bereikt, keerde het organisme weer langzamerhand tot de norma terug. Hij besluit dan ook zijne belangrijke mededeeling met de uitspraak: „Digitaline is een pyreticum."

Deze bewering wordt door duidelijke voorbeelden gestaafd; aan de waarheid schijnt dus niet getwijfeld te mogen worden.

Overtuigd van de groote beteekenis en van de hooge practische waarde van dit vraagstuk besloot ik ook enkele observaties te doen over de pyretische werking der digitaline en deze te verwerken tot een Academisch proefschrift.

Hoe is het mogelijk, mag men met recht vragen, dat eene leer, die eindelijk na talrijke proefnemingen het onbepaalde vertrouwen genoot, thans niet alleen wordt aangevallen, maar geheel wordt omvergeworpen om plaats te maken voor eene tegengestelde opvatting? Doch er zijn immers antecedenten! Wat is er bijv. overgebleven van

de „drei Cardinalmittel der Heilkunst” door HUFELAND zoo hoog gewaardeerd en geprezen? Alleen het opium behield zijne verhevene plaats.

Hoe dikwijls heeft men niet gestreden over de bilagoge werking der calomel? Terwijl men voor eenigen tijd deze vraag ontkennend beantwoordde, is men thans weer van oordeel dat de calomel wel degelijk de galafscheiding bevordert.

Hebben niet de antiphlogistica interna, zooals calomel, nitrum, etc. veel van hun vertrouwen verloren en is hunne toepassing niet tot een minimum gereduceerd, terwijl zij vroeger dagelijks werden voorgeschreven?

Deze weinige voorbeelden mogen voldoende zijn om ons te doen zien, hoe ook op dit gebied onze gedachten telkens kunnen worden gewijzigd. Maar bovenal moet het ons bevreedden van een middel, zooals de digitaline, waarvan de theorie der werking geheel en al op eene experimenteele en physiologische basis rustte.

Het was dan ook te verwachten dat er eene nieuwe strijd zoude volgen, en nu reeds zijn de discussies geopend. Het eerst kwam Dr. WITKOWSKY ¹⁾ uit Straatsburg in oppositie tegen OTTO's bewering. Deze herhaalde zijne proeven wat betreft de subcutane toediening met hetzelfde praeparaat en onder dezelfde omstandigheden, maar verkreeg op den dag der injectie een negatief resultaat. Op den volgenden dag echter zag hij bij twee patiënten hevige koorts, die bleek afhankelijk te zijn van eene diffuse

¹⁾ Deutsches Archiv für klinische Medicin. Band XVI.

phlegmoneuse ontsteking, uitgaande van de plaats van injectie. Ondanks herhaalde incisies volgde eerst na eenige weken genezing. WITKOWSKY eindigt zijne mededeeling met te waarschuwen voor het experimenteeren met een middel, dat zoovele gevaren voor de patiënten aanbiedt, en acht zich daarom verplicht deze „trübe Erfahrungen” te publiceeren.

De repliek van Dr. OTTO¹⁾ bleef natuurlijk evenmin uit. Maar 't was, behalve enkele personeele opmerkingen, slechts eene bevestiging van zijne vroegere bewering.

Toen mijne experimenten al waren afgeloopen en mij reeds tot eene conclusie hadden geleid, kreeg ik nog een paar mededeelingen over hetzelfde onderwerp in handen.

De tweede, die tegen OTTO's bewering te velde trok was Dr. KAHLER²⁾ uit Praag. Van een ander digitaline-praeparaat injiciëerde hij eene dubbele hoeveelheid en zag constant vrij belangrijke ontsteking volgen, die zich openbaarde in uitgebreide roodheid, zwelling, pijn, etc. Behalve in één geval kon hij ook steeds temperatuursverhoogingconstateeren, die even lang duurde als de locale stoornis. Deze stijging der temperatuur overschreed 38,8° niet, en in het eene geval, waar op het verloop der temp. geen invloed werd uitgeoefend, waren de symptomen van plaatselijke ontsteking betrekkelijk ook gering. Deze harmonie tusschen algemeene en plaatselijke stoornis, gesteund door het negatieve resultaat bij de interne toedie-

¹⁾ Deutsches Archiv für klinische Medicin. Band XVII.

²⁾ Prager Medic. Wochenschrift. 1876. N°. 18 en 19.

ning, was voor KAHLER eene voldoende reden om de oorzaak der koorts in de ontsteking te zoeken.

Er rest mij nog de proeven van Dr. GERBER ¹⁾ uit Dresden te vermelden. Hij kwam weer tot geheel andere resultaten. Van hetzelfde praeparaat werd dezelfde dosis, die OTTO gebruikte, onder de huid gespoten bij puerperae, maar hij vond noch temperatuursverhooging, noch locale ontsteking. Eene enkele maal nam hij geringe stijging der temperatuur waar, maar schrijft deze minder aan de digitaline toe, dan wel aan toevallige omstandigheden. Maar van een koortsaanval, zooals OTTO beschrijft, geen sprake. Soms vond GERBER eene beperkte induratie van de geïnjecteerde plaats, maar even dikwijls werd den volgenden dag te vergeefs naar de plaats van injectie gezocht. Van ontsteking der huid of onderhuidsche celweefsel wordt ook geen woord gesproken. Bijna alle patiënten klaagden na de injectie gedurende korten tijd over eene brandende pijn op de geïnjecteerde plaats; soms was hier na eenige dagen een klein erwtegroot onpijnlijk knobbeltje te voelen.

GERBER diende hetzelfde praeparaat subcutaan toe bij febrile toestanden, om zoo mogelijk eene antipyretische werking te voorschijn te roepen. Ook hier werd het verloop der koorts niet door de digitaline geïnculceerd. Hij komt alzoo tot de uitspraak: dat hij van de subcutane injectie van 0,002 gram Merck'sche digitaline op temperatuur, pols, respiratie, pupillen en algemeenen toestand niet den geringsten invloed heeft kunnen constateeren.

¹⁾ Deutsches Archiv für klinische Medicin. Band. XVIII.

Aan het slot van zijne mededeeling legt hij zich de zeer natuurlijke vraag voor, hoe het mogelijk is, dat zijne uitkomsten bij gelijke applicatie van dezelfde dosis zoozeer kunnen verschillen met otto's bevindingen.

Hij acht dit op twee manieren verklaarbaar. Allereerst kan hij zich voorstellen, dat epileptici door pathologische veranderingen van centraal gelegen organen geheel anders reageeren tegenover digitaline, dan normale individu's; doch deze verklaring is onmiddellijk te verwerpen omdat het pyretische effect evengoed bij andere menschen wordt waargenomen. GERBER is dan zelf ook al meer geneigd het verschil in resultaat toe te schrijven aan het praeparaat dat door toevallige bijmenging van eene al of niet aanverwante stof in 't eene geval wel, in 't andere niet koortsverwekkend werkte. KOPPE ¹⁾ vestigde reeds de aandacht op het onstandvastige gehalte aan werkzame bestanddeelen, die in de Deutsche digitaline voorhanden zijn, en nu acht GERBER het waarschijnlijk dat de digitaline, die Dr. otto injectieerde, tevens digitoxine bevatte, waaraan dan de pyretische werking zal moeten worden toegeschreven.

Ik ben van oordeel, dat ook deze conjectuur niet zeer juist is, want de digitoxine heeft verreweg de meeste neiging om phlegmoneuse ontsteking te voorschijn te roepen, en die zag otto nimmer. Verder moet ik nog mijne bevreemding te kennen geven over zijne conclusie, want in drie gevallen steeg de temperatuur boven de norma na eene subcutane injectie van digitaline; ook acht

¹⁾ Archiv fur exp. Pathologie etc. III.

ik de keuze der sujetten, die GERBER voor zijn experimenten gebruikte, niet gelukkig. Al mag bij puerperae (met of zonder ruptura perinaei) misschien evenveel grond bestaan tot het aannemen van eene gewijzigde reactie als bij epileptici, toch blijven hier zoovele bronnen voor temperatuursverhooging over, dat het resultaat nooit op groote zuiverheid zal mogen bogen.

Intusschen had ik reeds enkele malen met het bewuste middel proeven genomen, voordat WITKOWSKY zijne resultaten openbaar had gemaakt, en dreigende locale ontstekingsverschijnselen had ik nooit waargenomen. Ik werd dus van verder onderzoek niet afgeschrikt.

Alvorens over te gaan tot de vermelding van mijne experimenten en resultaten, wensch ik een beknopt overzicht te geven van hetgeen over de werking van digitaline op de lichaamstemperatuur is bekend gemaakt. Tot een juist en helder begrip der zaak acht ik eveneens noodig, in 't kort na te gaan, welken invloed digitaline op het circulatie-apparaat uitoefent, want al mag de verandering der temperatuur met onze tegenwoordige kennis nog niet geheel en al verklaard kunnen worden (door de gewijzigde circulatie), het is ongetwijfeld waar, dat tusschen 't een en het ander het nauwste verband bestaat.

HISTORISCH OVERZICHT.

De invloed van digitalis op het circulatie-apparaat heeft steeds het meest de aandacht der waarnemers bezig gehouden. Volgens het hedendaagsche standpunt openbaart zich deze invloed in 3 richtingen: 1^o. op frequentie en rythmus van den pols, 2^o. op de hartspier, 3^o. op het lumen der kleinere arteries en hiermede in verband op de drukking in het arteriële stelsel. Maar ook de thans algemeen aangenomen leer van de klinisch zoo duidelijk gemarkeerde werking op de frequentie van den pols, verkreeg maar niet zonder slag of stoot het burgerrecht. Terwijl enkelen polsversnelling, de meesten echter het tegendeel vonden, waren het de nauwkeurige onderzoekingen van STANNIUS, BOUILLAUD, maar vooral van TRAUBE, die eene belangrijke polsvertragende werking boven allen twijfel vaststelden. TRAUBE vond verder dat bij groote giften hierop ras eene aanmerkelijke versnelling volgde. STANNIUS schreef deze vertragende werking aan eenen vergiftigenden invloed op de hartzenuwen, wellicht ook op

de hartspier, toe. TRAUBE kleeft eene andere theorie aan en legde een physiologisch experiment ten grondslag.

Het was de époque makende ontdekking van Gebr. WEBER in 1838, waardoor de nervus vagus als „remzenuw” voor de hartsbeweging werd beschouwd. Deze proeven en die van VOLKMANN toonden overtuigend aan, dat er een verband moest bestaan, hoe dan ook, tusschen den vagus en de REMAK'sche gangliëncellen, en zelfs de heftige bestrijding van onzen landgenoot MOLESCHOTT, die den vagus voor motorische zenuw wilde laten doorgaan, was niet in staat de WEBER'sche leer omver te werpen. Het was nu voor den scherpzinnigen TRAUBE weggelegd eene theorie saâm te stellen voor de werking der digitalis, die steeds een lichtpunt bleef op het duistere gebied der pharmacodynamiek.

Het bestaan aannemende van een reguleerend centrum, gelegen in de Medulla Oblongata, waartoe men sinds de proeven van WEBER, LUDWIG en VOLKMANN volkomen gerechtigd was, nam TRAUBE eene prikkelende werking aan van digitalis op dit centrum en verkreeg daardoor hetzelfde resultaat als wanneer men bij doorgesneden vagi het peripherische einde prikkelde. De polsversnelling na groote giften verklaarde hij door overprikkeling met opvolgende paralyse van het reguleerende centrum, overeenkomende met de doorsnijding der beide vagi.

Nu bleef nog de vraag ter beantwoording over, of digitalis werkte op het centrum zelf of door bemiddeling van den vagus, de zenuw die het verband vormt tusschen hart en het reguleerende centrum. Was deze baan verbroken, dan zag TRAUBE geene digitalis-werking optreden; dit kwam

echter geenszins overeen met de proeven van STANNIUS; deze miste de polsvertragende werking niet, ook al waren de vagi doorgesneden, iets wat hem noopte af te zien van eene verklaring, als zoude digitalis van uit de medulla oblongata langs de baan van den vagus verlammend op het hart werken. Later kwam TRAUBE dan ook tot de overtuiging, dat doorsnijding der vagi de polsvertragende werking niet uitsluit, en handhaafde zijne theorie door de verklaring, dat digitalis dan nog prikkelend werkt op de intra-cardiale vaguseinden.

Maar het glanspunt van TRAUBE's langdurigen arbeid was, dat hij de aandacht vestigde op de wijzigingen, die digitalis in de bloedsdrukking te weeg bracht door eene werking op het vasomotorische centrum. Zijne experimenten, op honden genomen met het kymographion, waarvan het resultaat is neergelegd in de „Gesammelte Beiträge”, toonden aan, dat evenals digitalis een tweeledig effect op de frequentie van den pols heeft, zij ook op de drukking in het arteriële stelsel tweeledig kan influenceeren, al naarmate men kleine of groote giften langzaam (van uit de maag) of snel (door injectie in eene vena) laat werken. Bij langzaam toenemende resorptie van uit de maag zag hij verminderde polsfrequentie gepaard gaan met vermeerderde drukking, maar niet evenredig aan elkaar verloopende, zoodat het maximum van drukking al bereikt is, voordat de secundaire polsversnelling begint. Bij snelle resorptie van uit eene vena nam de drukking ook eerst toe, daarna af; hetzelfde geschiedt met de polsfrequentie, maar hier volgt op de groote gift veel spoediger het secundaire stadium van pols-

versnelling, zoodat dit nog coïncideert met toenemende drukking en deze eerst begint te dalen als de polsfrequentie reeds eene belangrijke hoogte heeft bereikt. Hierdoor vervalt dus het stadium, waar polsfrequentie en drukking beide zeer laag zijn. Door deze nauwkeurige onderscheiding wordt het ook duidelijk waarom de klinicus aan het ziekbed na 't gebruik van eene ruime gift digitalis verlangzaming van den pols tegelijk met verminderde drukking kan waarnemen. Immers, de gift is te gering om verlamdend te werken op het reguleerende centrum, de polsvertragende werking blijft lang bestaan en coïncideert derhalve met de secundaire verminderde drukking, die steeds vrij spoedig optreedt. Deze secundaire drukkingsverlaging is ook weer op te vatten als verlamming van het vasomotorische centrum door overprikkeling.

Reeds vroeger had TRAUBE, evenals STANNIUS, nog een invloed van digitalis aangenomen op het musculo-motorische centrum, gelegen in het hart zelf. Spoedig kwam hij tot de overtuiging, dat de dood na digitalis veroorzaakt werd door eene verlamdende werking op dit centrum; bovendien werd hij door zijne proeven er toe geleid, eene prikkelende werking op dit musculo-motorische centrum aan te nemen als digitalis in kleine giften werd toegediend. Hierdoor werd nog de zoo even besproken werking van het vasomotorische centrum (verhooging der bloeddrukking bij polsverlangzaming) ondersteund en eveneens is nu de gunstige werking van digitalis bij slechte hartfunctie (asystolie) volkomen verklaard.

MEIJER heeft getracht een ander verband te vinden tus-

schen drukking en polsfrequentie. Deze meende dat, ten gevolge van de verhoogde bloedsdrukking, die natuurlijk ook intra cranium plaats vond, de vaguskern zoude geprikkeld worden, waarvan polsverlangzaming 't noodzakelijk gevolg moest zijn. Doch reeds het feit, dat bij grootere giften polsverlangzaming samenvalt met verminderde drukking, weerlegt deze meening.

Terwijl TRAUBE derhalve aan de digitalis eene specifieke werking op het reguleerende, vasomotorische en musculomotorische centrum toekende, was het de Rostock'sche hoogleeraar ACKERMANN¹⁾ die zich de vraag ter oplossing voorlegde, in hoeverre de werking van digitaline werd gewijzigd, als men te voren het reguleerende centrum elimineerde. Hij experimenteerde op genarcotiseerde honden en maakte gebruik van de ontdekking van BLOEBAUM en v. BEZOLD, die inmiddels hadden aangetoond, dat atropine eene verlamrende werking op de remmende zenuwen van het hart heeft. Na atropine-injectie, waardoor de polsfrequentie sterk toenam, zag ACKERMANN niet de geringste vertragende werking van digitaline. Hij besluit derhalve dat onder normale omstandigheden digitaline eene prikkelende werking uitoefent op de remmende apparaten van de hartsbeweging, gelegen in de baan van den vagus.

In hoeverre deze proeven waarde hebben, zal de tijd moeten leeren, want latere experimenten van ROSSBACH hebben niet bevestigd, dat atropine een blijvende en totale paralyse van den vagus veroorzaakt. Bij te groote giften

¹⁾ Deutsches Archiv für klinische Medicin. Band XI.

digitaline meent ACKERMANN den dood te moeten toeschrijven aan een deletairen invloed op de hartspeer, evenals TRAUBE spreekt van eene paralytische werking op het musculomotorische centrum. ACKERMANN beschouwt daarom ook de digitalis als een niet ongevaarlijk antipyreticum.

Verder ging ACKERMANN na, welken invloed digitaline op de bloedsdrukking had, als men te voren het halsruggerg had doorgesneden, dus had geëlimineerd het vasomotorische centrum. Deze operatie bracht eene vrij sterke, maar spoedig voorbijgaande stijging der bloedsdrukking te weeg. Werd nu digitaline geïnjecteerd, nadat de bloedsdrukking weer op de normale hoogte was, dan ontstond onmiddelijk weer eene toename der bloedsdrukking, die vrij lang aanhield en gepaard ging met polsverlangzaming. Hetzelfde resultaat werd verkregen als hij tevens beide vagi doorsneed. Hier staan TRAUBE en ACKERMANN weer lijnrecht tegen elkander over, want TRAUBE en ook BOEHM hadden gevonden, dat de drukkingverhoogende werking der digitaline juist gemist werd, als men het vasomotorische centrum had afgesneden.

Dat onder deze omstandigheden ook nog vasomotorische invloeden blijven bestaan, wordt bewezen door de vernauwing die digitaline te weeg brengt in het lumen der mesenteriaalvaten bij het konijn, dus een feit dat door ACKERMANN's proeven wordt gestaafd. Daar het nu vaststaat, dat ook zonder medewerking van het vasomotorische centrum in de medulla oblongata de verhoogde drukking kan optreden door contractie der arteriewanden, rijst de vraag of er ook nog andere wegen zijn waardoor zoodanige in-

vloeden tot werking kunnen komen. 't Zijn de proeven van GOLTZ, HUIZINGA, PUTZEYS, TARCHANOFF en VULPIAN die hierop het antwoord geven. Geleid door het experiment, waren zij allen genoodzaakt om ook andere zenuw-apparaten aan te nemen, misschien gelegen in den vaatwand zelf, waardoor de tonus der vaten wordt onderhouden (HUIZINGA'S locale centra der vaten). GOLTZ verklaart de vaatverwijding na doorsnijding van zenuwen door prikkeling van vaat-verwijdende zenuwvezelen.

Wij naderen thans tot het punt, dat meer in directe betrekking staat met ons onderwerp, en wenschen na te gaan, welken invloed op de temperatuur van het dierlijk organisme men aan de digitalis heeft toegeschreven.

Onwillekeurig rijst de vraag, of de bewering van OTTO geheel nieuw is en of niet reeds vroegere waarnemers de aandacht op dit punt hebben gevestigd, doch wier observaties te weinig gewaardeerd en in vergetelheid zijn geraakt. Deze vraag eischt inderdaad een bevestigend antwoord, doch het getal van hen die aan eene antipyretische werking der digitalis durfden twijfelen, is zeer beperkt. Gaat men de literatuur van de laatste 60 jaren na, dan ziet men dat bijna alle onderzoekers zich met de werking der digitalis op de pols hebben beziggehouden; maar evenmin ontbreekt het aan mededeelingen, waaruit het krachtige temperatuursverlagende effect moet blijken.

Zoo haalt b.v. TRAUBE in de Berlijnsche Charité-annalen

van het jaar 1850 zeven gevallen van acute ziekten aan, meest pneumonieën, waar de temperatuur na 't gebruik van digitalis sterk daalt, ja zelfs in sommige gevallen subnormaal wordt. Hij beschouwt hier post tevens als propter. TRAUBE is in den lateren tijd van deze meening niet teruggekomen, want op eene vergadering van de „Berliner Medicinische Gesellschaft" in 1870 deelt hij nog mede, „dass die Wirkung auf Herabsetzung der Temperatur unbestritten ist; die Digitalis ist dadurch einer der stärksten antifebrilen Mittel."

In tegenstelling hiervan vindt men in de literatuur ook enkele gevallen opgeteekend, waar de digitaline, blijkbaar tot groote verlegenheid der experimentatoren, juist eene omgekeerde werking had, en waar ook de polsvertraging uitbleef.

Zoo leest men in ORFILA's *Toxicologie Générale*, Paris 1826: „M. SANDERS, auteur d'une monographie sur la digitale dit: En santé, chaque petite dose de digitale augmente la force et la fréquence du pouls, produit même la fièvre inflammatoire, si on l'augmente ou si on en continue l'usage..... Elle rend le pouls insensiblement fébrile, l'élève de 70—90 pulsations en peu de temps, même de 120—130, ou de 130—140, si le médecin ne sait pas s'arrêter.

„Quoiqu'on renonce à la digitale, les symptômes fébriles n'en continuent pas moins pendant quatre ou cinq jours avec la même intensité.

Verder zegt ORFILA, sprekende van pulvis digitalis:

„Combien de fois n'a-t-on pas vu dans les hôpitaux l'administration de cette poudre ou de sa teinture aug-

menter la fièvre, déterminer une grande chaleur dans la poitrine et un crachement de sang.

„La digitale paraît agir comme un puissant sédatif du cœur et du système nerveux, quand elle est introduite dans un estomac sain: si, au contraire, cet organe est affecté de phlegmasie aiguë ou chronique, la digitale détermine des phénomènes opposés.”

In SCHMIDT's Jahrbücher der Medicin. Band 71. pag. 289. vindt men eenige experimenten aangehaald van AUG. DEMERIL, DÉMARQUAY en LECOINTE, waaruit ook de pyretische werking van digitaline moet blijken. Men leest daar:

„Die Digitaline bewirkte in Dosen von 0.01, 0.02 und 0.025 Gramm gleich von Anfang eine allmälige Temperaturzunahme, so dass sie nach 10—12 Stunden bei 0.02 Gramm 1°, bei 0.025 Gramm 1.9°, bei 0.025 Gramm 2° betrug; und hatte in keinem dieser 3 Fälle den Tod des Thieres zur Folge.”

Zij experimenteerden op honden, iets wat zeker niet onverschillig is te weten, aangezien in den lateren tijd gebleken is, dat de dieren zeer verschillend reageeren tegenover digitaline. Zoo is het STANNIUS bij zijne proeven op katten al niet ontgaan, dat deze dieren hoogst gevoelig zijn voor digitaline; hetzelfde is later bevestigd door KOPPE.

FAURE ¹⁾, die naar aanleiding van het bekende crimineele proces Couty de la Pommerais betreffende eene digitale-vergiftiging, ook met dit middel proeven nam, zag bij een hond na eene subcutane injectie van 0,100 gram

¹⁾ SCHMIDT's Jahrbücher der Medicin. Jahrgang 125, pag. 106.

o. a. herhaalde Schüttelfröste optreden, zonder echter van pols of temperatuur eenige melding te maken. Ook hij wijst er reeds op dat de honden betrekkelijk vrij ongevoelig zijn voor digitaline. Sprekende over de werking op het hart, zegt FAURE, dat bij aanwending van groote doses „die algemeen constatirte, die Herzschläge verlangsamende Wirkung ihm nicht mit Evidenz bewiesen zu sein, scheint.”

Eveneens deelt ALPHR. MAZEL ¹⁾ in de Gaz. des Hôpitaux 1864, een geval van digitaline-intoxicatie mede, waar de arme patient klaagde over een „algemeines Kältegefühl.”

De phlegmoneuse ontsteking, waarvan WITSKOWSKY ook spreekt, is reeds meermalen door vroegere schrijvers waargenomen, als de digitaline subcutaan werd geëppliceerd.

Ook waarschuwt BOUILLAUD tegen het endermatisch gebruik en zegt: Op het ontbloote corium roept zelfs eene minimale dosis eene pijnlijke en intensieve ontsteking te voorschijn. HOMOLLE zag verder bij een hond na de subcutane injectie van 50 milligram eene snelle ontwikkeling eener uitgebreide phlegmone met gangraen van het subcutane celweefsel.

Al mogen deze voorbeelden weinig in aantal en wel wat onbepaald zijn, de beide eerste bewijzen ons, dat men toen reeds febriele symptomen heeft meenen te observereen.

Onder de latere onderzoekers was het, behalve TRAUBE, voornamelijk ACKERMANN ²⁾, die zich met de vraag bezig hield, of digitaline ook op de temperatuur influenceerde

¹⁾ SCHMIDT's Jahrbücher. Band 125. pag. 109.

²⁾ Deutsches Archiv. für klinische Medicin. Band XI.

en of deze werking al of niet in verband stond met haren invloed op het circulatie-apparaat.

Uit zijne proeven op honden bleek, dat de temperatuur, die in de groote veneuse stammen werd bepaald, na digitaline-injectie steeds daalde tegelijk met de pols-frequentie, terwijl de drukking toenam, om daarna, gelijktijdig met het dalen der drukking, weer te stijgen, en zelfs eene hoogte te bereiken, die grooter was dan vóór de injectie. Ter verklaring van deze verschijnselen riep hij de hulp in van de theorie van HEIDENHAIN ¹⁾, die bij zijne belangrijke onderzoekingen over den invloed van het zenuwstelsel op de lichaamstemperatuur identische symptomen had waargenomen (verlaagde temperatuur bij verhoogde drukking). HEIDENHAIN meende deze zaak tot helderheid te kunnen brengen, door de oorzaak te zoeken in eene meerdere stroomsnelheid; hierdoor circuleert in de eenheid van tijd meer bloed door de peripherie, en dientengevolge ruimer verlies van warmte.

Deze oplossing mist echter nog de noodige helderheid, want men moet immers aannemen dat ook de huidvaten in de contractie deelen, hun lumen wordt dus evenzeer vernauwd en dit op zich zelf is al een moment, dat de peripherie bloedarmer maakt, men zou dus bij vernauwde huidvaten, eerder aan retentie van warmte moeten denken. Werden alle arteriolae vernauwd, behalve die der huid, dan zou HEIDENHAIN's verklaring duidelijker zijn, en tot deze bewering is men nog niet gerechtigd, alhoewel een

¹⁾ PFLÜGER's Archiv. Band V.

vaatkramp niet algemeen behoeft te zijn. Zoo zag RIEGEL bijv. bij prikkeling van het halsmerg de vaten der tong niet nauwer worden en HAFIZ slechts zelden contractie der kleinere spiervaten.

Thans wensch ik nog even stil te staan bij de meening die Dr. OTTO over de digitaline-werking oppert. Hij neemt zijn toevlucht tot een vierde centrum, eveneens gelegen in de medulla oblongata, met name het excito-calorische. De koorts, die hij toeschrijft aan eene meerdere warmte-productie, is het gevolg van eene prikkelende werking van digitaline op dit centrum. Dat hij zich met de theorie van TRAUBE niet kan vereenigen, ligt voor de hand. OTTO zag immers polsversnelling, dus hij moest eene verlammingstoestand van den vagus, resp. remcentrum, aannemen; nu zoude hetzelfde middel nog prikkelend kunnen werken op het eene centrum en verlammend op het andere, maar daar polsfrequentie en temperatuur evenredig aan elkaar verlopen, zou men moeten aannemen, dat ook de verlamming van het reguleerende even groot is als de prikkeling van het excito-calorische centrum, en dit is niet zeer waarschijnlijk. OTTO geeft echter zelf evenmin eene heldere verklaring van de polsversnelling.

Na aldus in hoofdzaken de verschillende meeningen over de werking der digitaline te hebben nagegaan, komen wij tot de conclusie, dat zij eerst prikkelend, daarna verlammend inwerkt (afhankelijk van de dosis) op het

1. reguleerende,
2. vasomotorische en
3. musculo-motorische centrum

en dat otto (in stede van op het reguleerende) digitaline nog laat werken op het excito-calorische centrum.

Uit dit alles blijkt voldoende, dat de physiologische werking van dit belangrijke geneesmiddel nog geenszins voldoende is toegelicht, en het zal ongetwijfeld voor latere onderzoekers zijn weggelegd, nog groote wijzingen in onze tegenwoordige opvatting te brengen.

Bij mijne proeven heb ik ook steeds de aandacht gevestigd op een paar andere verschijnselen, die men meestal of dikwerf na digitaline-gebruik ziet optreden. Daarom wensch ik deze ook volledigheidshalve te memoreeren.

Behalve eene mydriatische werking wordt ook een nadeelige invloed van digitaline op het gastrische apparaat door bijna alle waarnemers met opmerkelijke eenstemmigheid aangegeven. Gebrek aan eetlust, maar vooral emesis was het cardinale symptoom, een feit, dat bij het nemen van experimenten op sommige dieren de onderbinding van den oesophagus noodzakelijk maakte, daar toch de mogelijkheid bestaat, dat langs dien weg weer een gedeelte van het medicament werd geëvacueerd. Echter wijst BOUCHARDAT er reeds op, dat het braken al een bewijs van intoxicatie is en dus niet de vergiftiging belet.

Minder eenstemmig was het oordeel der experimentatoren over den invloed van digitaline op de diurese. Dat in sommige gevallen eene sterke toename der urine-afscheiding optreedt, wordt frequent waargenomen. De vraag, of dit eveneens 't geval is bij een gezond individu werd nauwkeurig behandeld door STADION. Hij gebruikte in den

tijd van 17 dagen in langzaam opklimmende doses in 't geheel 0.019 gram digitaline. Nadat hij 0.012 gram had genomen, begonnen zich intoxicatie-verschijnselen voor te doen. Hij constateerde eene verminderde diurese, gepaard gaande met verminderde afscheiding van ureüm, phosphorzuur en chloornatrium; verder daalde het specifiek gewicht, terwijl het gehalte aan acidum uricum toenam.

Eene belangrijke daling van het ureümgehalte werd eveneens door MÉGÉVANT en WINOGRADORFF geconstateerd, nadat SIEGMUND hetzelfde reeds in 1854 had waargenomen, zelfs bij ruimer voeding. In tegenstelling van STADION zag SIEGMUND eene vermeerderde diurese.

Intusschen schijnt in den tegenwoordigen tijd de vraag beslist te zijn, die vroeger nog niet voor oplossing vatbaar was. De leer dat digitaline nog eene specifieke werking op het parenchym der nieren heeft, wordt thans nog maar door weinigen gedeeld en algemeen is men van oordeel, dat de toename der urine-afscheiding, die men somtijds, vooral bij hartgebreken, na digitaline-gebruik ziet optreden, haar ontstaan te danken heeft aan hare eigenaardige werking op het circulatie-apparaat.

Een analoon vindt men bij de inademing van gecomprimeerde lucht; eene toename der diurese is hier om dezelfde oorzaak meestal een opvallend symptoom.

Ten slotte wensch ik nog eene quaestie te behandelen, die ik niet stilletjes meen te mogen voorbijgaan. Tot dusverre heb ik nu eens van digitalis, dan weer van digtiline gesproken, alsof het geheel onverschillig is, of men de digitalis in toto dan wel de digitaline toedient. Reeds

vroegere schrijvers, BOUCHARDAT en BOUILLAUD, hebben den raad gegeven steeds digitaline te gebruiken, omdat dit toch alleen het werkzame bestanddeel was en de folia digitalis steeds een onstandvastig gehalte aan digitaline bevatten. Ook NOTHNAGEL zegt in zijne „Arzneimittellehre” dat de werking van deze beide stoffen alleen quantitatief verschilt. In den laatsten tijd is uit de onderzoekingen van Prof. SMIEDEBERG ¹⁾ uit Straatsburg gebleken, dat de digitaline, die in den handel voorkomt, wel nog splitsbaar is in verschillende andere stoffen (digitalëin, digitonine, digitalescine, digitoxine), maar dat zij kwalitatief dezelfde werking hebben, die geheel overeenkomt met die der folia digitalis. Van de opgenoemde stoffen werkt digitoxine het meest intensief en verwekt dus het spoedigst intoxicatie. Dr. KOPPE ²⁾ kon zich hiervan overtuigen door een auto-experiment. Nadat hij gedurende 4 dagen telkens 1 mgr. had gebruikt zonder eenig gevolg, bracht eene gift van 2 mgr. hevige vergiftigingsverschijnselen te weeg, die zich openbaarden in belangrijke polsverlangzaming, hardnek-kige emesis, een gevoel van lamheid in de beenen en eene eigenaardige gezichtstoornis, waarbij de experimenterator alles geel zag. Temperatuursbepalingen werden niet gedaan.

Het is nu mijn streven mij alleen bezig te houden met de vraag, uit een practisch oogpunt van zooveel beteekenis, of de invoering van digitaline in het menschelijk

¹⁾ Archiv für experimentelle Pathologie und Pharmacologie. Band III.

²⁾ l. c. Band III.

lichaam aanleiding geeft tot verhooging der temperatuur. Ik ontbood hetzelfde praeparaat, als OTTO had gebruikt, (van MERCK uit Darmstadt) en injectieerde subcutaan dezelfde hoeveelheid. Het resultaat blijkt uit deze tabel:

EIGEN WAARNEMINGEN.

Casus I. DE WATER, goed gevoed, nerveus individu van 32 jaar, lijdende aan Epilepsie, waarschijnlijk tengevolge van eene cerebrale stoornis, is gedurende langen tijd onder nauwkeurige observatie.

Polsfrequentie	's morgens gemiddeld	72
"	's avonds "	84
Temperatuur	's morgens "	36.5
"	's avonds "	36.9

Urine-quantum schommelt tusschen 8-1500 C.C. SpGew. 1020 à 1025, dus gemiddeld 1100 C.C. met Sp. Gew. 1022 à 1023.

13 Maart 1876.

Uur.	Tempera- tuur.	Pols.	Resp.	Urine.	Aanmerkingen.
voorm.					
11 $\frac{1}{2}$	36.7	76	16		11 $\frac{1}{2}$ uur. Volmaakte euphorie. Beide pupillen matig wijd. Om half twaalf subcutane injectie van 0.002 gram digitaline.
nam.				vóór koorts	1 uur. Plaats van injectie is wat gevoelig en een weinig rood.
1	36.5	76	24	1000 C.C.	3 uur. Totale euphorie. Pupillen even wijd.
2	36	68	24	Sp. Gew.	4 uur. Als boven.
3	37	100	32	1018.	5 $\frac{1}{2}$ uur. Klachten over hoofdpijn. —
4	36.9	92	30	tijdens koorts	Koude rillingen, vooral langs rug.
5 $\frac{1}{2}$	37.4	88	28	130 C.C.	Klappertanden. Gevoel van onwelzijn. Pupillen
6 $\frac{1}{2}$	37.8	104	24	Sp. Gew.	veel wijder. Pols klein, niet gecontraheerd.
7 $\frac{1}{2}$	38.8	100	28	1027.	Plaats van injectie is pijnlijk bij drukking.
8	39.3	132	32		Geen eetlust. Bittere smaak in mond.
9	resultaat verloren			gegaan.	's Av. 8 uur. Drie zeer korte toevallen gehad. Herhaaldelijk nog koude rillingen. Erge
10	39.9	144	36		hoofdpijn. Bittere smaak in mond. Huid
11	39.2	104	40		droog en branderig. Spontane pijn op de ge-
12	39.1	120	34		injectieerde plaats. Geen eetlust. Tong besla-
's nachts					gen, vochtig.
2	38.8				10 uur. P. dommelt. Huid droog en heet.
4	38.2				

14 Maart 1876.

Uur.	Tempera- tuur.	Pols.	Resp.	Urine.	Aanmerkingen.
voorm.					
5½	37.5	100	28	700 C.C. Sp. Gew. 1029.	's Morgens ligt P. rustig te slapen. Niet gezweet. Geen pijn. Licht erytheem rondom plaats van injectie. Geringe infiltratie. Pupillen weer nauw. Geen eetlust. Tong nog wat beslagen. De geïnjecteerde plaats wordt bedekt met ijscompressen. Behalve gebrek aan eetlust bevindt P. zich wel.
7¼	37.2	104	28		
9	37.4	88	32		
10	37.4	88	24		
12	37.1	92	24		
nam.					
1½	36.3	92	24		15 Maart. Weer volmaakte euphorie. Nergens pijn, ook niet op de plaats van injectie. Roodheid is verdwenen.
3	36.6	86			
6	36.8	80			
7	36.5	88	24		

verder ook normale temperatuur.

Casus II. Dezelfde persoon. Gemiddeld een toeval daags.
Behalve niet te veel eetlust bevindt P. zich volkomen wel.

Subcutane injectie van dezelfde hoeveelheid glycerine
en water zonder digitaline.

17 Maart 1876.

Uur.	Tempera- tuur.	Pols.	Resp.	Urine.	Aanmerkingen.
voorm.					
11	36.4	72	24	vóór injectie: 360 C.C. Sp. G. 1015 na injectie: 860 C.C. Sp. G. 1016	11 uur. Subcutane injectie van dezelfde hoeveelheid vocht als vroeger, maar zonder digitaline.
12	36.4	72	28		3 uur. Goed gegeten. Volkomen euphorie. Pupillen even wijd als vóór injectie. Op plaats van injectie is niets abnorms te zien.
nam.					7 uur. Volkomen euphorie. Nergens pijn. Geen roodheid op plaats van injectie.
2	36.2	80	28		8 uur tot middern. P. slaapt rustig.
3	36.4	84	28		
4	37	72	28		
5	37	76	28		
6	36.7	72	28		
7	36.8	80	24		
8	36.8	80	24		
9	36.8	76	24		
10	36.7	80	28		
12		76	24		

18 Maart en volgende dagen.
Normale polsfr. temp. en resp.

Volkomen euphorie.

Tempera- tuur.	Pols.	Resp.	Urine.	Aanmerkingen.
36.2	68	24		's Morg. 9 uur. Volmaakte euphorie. Sub- cut. inj. van 0.002 gr, digitaline met opvol- gende appl. van ijsblaas.
36.5	66	24		1—2 uur. Twee korte toevallen. Slaapt. Bij ontwaken wat hoofdpijn. Plaats van in- jectie niet pijnlijk. Pupillen normaal wijd.
36.8	72	24		4 uur. Behalve wat cephalé, euphorie.
36.5	78	26		6 uur. Klachten over koude rillingen, vooral langs rug. Pupillen zeer wijd.
			van	7 uur. Niet meer koud. Geen eetlust.
36.1	68	28	's morgens	8 uur. Veel hoofdpijn. Bittere smaak in mond. Geen pijn op de geïnjecteerde plaats.
36.2	68	24	6—11.	Zeër wijde pupillen. Huid warm en droog op 't aanvoelen.
36.9	76	28	300 C.C.	2 uur. Huid droog en heet. Geen pijn op plaats van injectie
36.8	80	28	Sp. Gew.	Nacht. Rustig geslapen. Geen pijn gehad.
36.5	76	24	1027	
36.8	80	20	Ureum	
37.4	76	24	2,35%	
38	84	24	0.0857	
38.4	112	32	v. 's morg.	
38.4	116	32	11 tot den	
38	108	30	volg. morg.	
37.5	96	28	6 uur.	
			900 C.C.	
			Sp. Gew.	
			1016	
37.1			Ureum	
			1.65%	
			phosph. zuur	
			0.100%	
20 Maart.				Totale Euphorie. (Niet gezweet.)
36.2	80	24		
36.3	80	20		
Verder normaal.				

Doze drie

Deze drie proeven maken met dus aanschijn waarschijnlijk, dat de subcutane injectie van digitaline aanleiding geeft tot verhooging der lichaamswarmte. Dat in het laatste geval de temperatuur slechts eene geringe hoogte bereikt, kan gelegen hebben aan de ijsapplicatie, dit experiment dient dus herhaald te worden. Casus II bewijst voldoende dat de inspuiting van glycerine onschuldig en geheel onschadelijk is. Blijkt het, dat bij onze verdere experimenten een dergelijk resultaat wordt verkregen, dan kan het geheele vraagstuk tot 3 mogelijkheden worden teruggebracht.

1^o. De digitaline wordt opgenomen in de bloedmassa, nadat zij door lymph-vaten en capillaria van het subcutane bindweefsel is geabsorbeerd, en werkt nu prikkelend op het excito-calorische centrum, zooals otto zich voorstelt.

2^o. Digitaline, sub cutem geapliceerd, verwekt plaatselijke ontsteking, en de koorts is hiervan het gevolg.

3^o. Digitaline, subcutaan toegediend, bewerkt doorzenuwprikkelinglangsreflectorischenweg temperatuursverhooging òf door gewijzigde stofwisseling, òf door veranderde warmte-uitstraling.

Het zijn deze 3 punten, die ik wensch te bespreken en zooveel mogelijk toe te lichten met proeven. Dat de toediening per os al dadelijk de irritatie der huidzenuwen, en de locale ontsteking van het subcutane celweefsel uitsluit, ligt voor de hand. Het is daarom aangewezen, om eerst de digitaline op deze wijze aan het organisme toe te voeren, alvorens met de subcutane applicatie te continueeren. Kreeg men nu hetzelfde effect als bij de injectie, dan verloren de tweede en laatste mogelijkheid haar recht van bestaan.

Op het voorbeeld van otto (steeds met hetzelfde praeparaat) werd de gift drie maal sterker genomen dan bij de subcutane injectie en in tweeën toegediend.

Het was bovenal noodig, eerst nauwkeurig de normale temperatuur met hare schommelingen na te gaan, om onjuiste gevolgtrekkingen te voorkomen.

Casus IV. JAN KENNEDY, een 46jarig, krachtig gebouwd individu, lijdende aan Tabes Dorsalis (incipiens), heeft behalve zijn motaliteitsstoornis niet de geringste klacht. Sterke myosis.

Diurese is zeer wisselend, gemidd. 1000 C.C. met Sp. Gew. 1020. Hoeveelheid van daags te voren bedroeg 1700 C.C. met Sp. Gew. 1017. Ureüm 2⁰/₀. Phosphorzuur 0.14⁰/₀.

Polsfrequentie gemiddeld 's morgens 70 's avonds 76.

Temperatuur „ „ 36.7 „ 37.

0.006 gram MERCK'sche digitaline per os.

Woensdag 20 April 1876.

Uur.	Tempera- tuur.	Pols.	Resp.	Urine.	Aanmerkingen.
voorm.					
5	37	68	16		Terwijl P. zich volkomen wel bevindt, wordt om 5 uur en 7 uur telkens 0.003 digitaline per os toegediend.
6	37	68	16		
7	36.7	64	16		
8	37.2	64	20		
9	37.2	72	16	1380 C.C.	9—12 uur. P. klaagt over schokken, die hij in beenen en rug gevoelt. Deze zijn objectief waar te nemen. P. is zeer apathisch, heeft groote neiging tot slaap. Geen eetlust. Pupillen speldeknop groot. Tong zuiver. Nergens pijn. Geen bittere smaak in mond.
10	37.2	68	16	Sp. Gew. 1015.	
11	37.2	68	16	Ureüm	
12	37	68	16	1.8 %	
nam.				phosph.zuur	12—2 uur. Schokken verminderd. Geen eetlust. Pupillen als vroeger. Apathie. Pols steeds regelmatig.
1	37.3	68	16	0.13 %	
2	37.4	68	16	N.B.	
3	37.3	72	16	P. heeft den	
4	37.3	68	16	geheelen	2—10 uur. Veel slaap. Zeer apathisch. Geen eetlust. Erg loom gevoel in alle ledematen. Pupillen even nauw als vroeger.
5	37.4	68	16	dag niets	
6	37	72	16	gebruikt.	
7	36.7	68	16		
8	36.7	68	16		's Nachts slaapt P. rustig en is den volgenden morgen bijna weer normaal. Hij heeft nog een loom gevoel in de beenen. Eetlust als vroeger.
10	36.6	68	16		
's nachts					
2	36.6	64	16		
21 April.					
's morg.					
6	37.5	72	16		
9	37	76	16		
etc.					

Het zoude minstens voorbarig zijn. indien men uit dit eene experiment reeds eene conclusie wilde afleiden. Wel is waar is het effect hier negatief, maar een negatief feit bewijst nog niets als er meerdere positieve tegenover staan. Alvorens verder te gaan, acht ik het niet overbodig nog even te zien, welken invloed Dr. otto zelf kon waarnemen op de temperatuur, als hij 0.006 gram per os invoerde, opdat onze illusies niet al te groot worden. Hij gaf het bij een persoon op vijf verschillende dagen, telkens dezelfde dosis. Otto schrijft;

„Die drei ersten Dosen (je $\frac{1}{10}$ Grän) bewirkten eine „Temperatursteigerung von 4—6 Zehntel Grad und eine „Vermehrung der Pulsschläge um 24—32. Die vierte und „fünfte Dosis hatte eine Temperaturerhöhung von 30° R. „auf 32° R. (37,5—40° Cels.) und eine Pulsbeschleunigung „von 76 auf 96 zur Folge.

„Dieser Versuch lässt mit aller Bestimmtheit die Schluss- „folgerung zu, dass die fraglichen Erscheinungen allgemein „gültige Wirkungen des Digitalin sind ohne jede Beziehung „zur Applicationsweise.”

Het groote verschil in uitwerking tusschen de subcutane en de interne toediening zal ieder direct in 't oog vallen. Dat de medicamenteuse stoffen, hypodermatisch aan het organisme toegevoerd, sneller, zekerder en daarom ook intensiever werken, wordt door niemand ontkend, maar een onderscheid als hier wordt elders niet gevonden, vooral als men nog de cumulatieve werking van de digitaline in aanmerking neemt. Hoewel 't mij bevreemdt, dat Dr. otto niet duidelijk te kennen geeft, of hij de vijf doses op ach-

tereenvolgende dagen gaf, schijnt men dit toch uit zijne mededeeling te moeten opmaken. Terwijl wij reeds na de eerste subcutane injectie van 0,002 gram hevige koorts zagen optreden, werd deze invloed bijna geheel gemist, als men per os driemaal de driedubbele dosis toevoerde.

Eene temperatuursstijging van $\frac{4}{10}$ of $\frac{6}{10}^{\circ}$ R. is voor mij althans nog geen voldoende waarborg, dat ze wordt veroorzaakt door het medicament, aangezien men dergelijke schommelingen ook onder geheel normale verhoudingen constant waarneemt. Bovendien blijkt uit deze observatie, dat de constante proportionaliteit tusschen frequentie van den pols en verhooging der temperatuur niet zoo constant is als otto beweert. Immers hier ziet men eene polsversnelling van circa 30 slagen gepaard gaan met eene temperatuursverhoging van hoogstens $\frac{6}{10}^{\circ}$ R., terwijl bij eene verhoging van $2\frac{1}{2}^{\circ}$ de pols slechts 20 slagen meer bedraagt in de minuut.

Eene nauwkeurige beschrijving van de werking van digitaline, per os toegediend, danken wij aan HOMOLLE ¹⁾, die zich aan een auto-experiment waagde met het door hem zelven vervaardigde praeparaat. Hij gebruikte ongetwijfeld toxische doses, volgens otto's bevindingen zou men dus een krachtig pyretisch effect kunnen verwachten.

Terwijl hij zich geheel wél gevoelde, gebruikte HOMOLLE 's morgens 0.005 gram digitaline. Zijne polsfrequentie schommelde tusschen 64 en 72 slagen; toen hij na 5 uur nog niet de geringste uitwerking ondervond, nam hij weer

¹⁾ Journal de Pharmacie. 1845.

dezelfde dosis. Drie uren hierna bedroeg de polsfrequentie 58 slagen en toen deze na 7 uur weer tot 60 gestegen was, gebruikte hij 's avonds nogmaals (dus voor de 3^{de} maal) 0,005 gram digitaline. Na een rustigen nacht ontwaakte hij met een pols van 60 slagen. In den loop van den dag onderwierp hij zich weer aan dezelfde kuur. De polsfrequentie bedroeg den geheelen dag 58; hij klaagde over hoofdpijn, zwakte in de beenen en gebrek aan eetlust. Toen hij den volgenden dag nogmaals 0.015 gram digitaline innam, voegde zich bij de opgenoemde symptomen hardnekkige nausea. De polsfrequentie bleef schommelen tusschen 50 en 60 slagen, maar werd irregulair en intermitterend. Van verschijnselen, die op eenen febrielen toestand duiden, wordt geene melding gemaakt, hoewel hij zich aan hooge giften (45 miligram in 3 dagen) exponeerde.

Met hetzelfde praeparaat nam BAART DE LA FAILLE¹⁾ ook eene proef op zich zelven en verkreeg een analoog resultaat. Na 5 mgr. zag hij de polsfrequentie eerst stijgen. Maar toen hij in de twee opvolgende dagen nog 20 mgr. gebruikte, daalde deze tot 52 slagen. Bij vrij hevige intoxicatie-verschijnselen schenen febriele symptomen geheel te ontbreken. Dezelfde schrijver haalt in zijn proetschrift nog vier gevallen van digitaline-vergiftiging aan, maar niet eenmaal vindt men aanleiding aan eenen koortsigen toestand te denken.

Het spreekt van zelf, dat de mogelijkheid van koorts in

¹⁾ Dissertatio pharmaceutico-medica de digitale purpurea et digitalini. Groningen 1846.

al deze gevallen nog overblijft, want de temperatuur is nooit met den thermometer gecontroleerd en de vergiftigingsverschijnselen kunnen de febriele symptomen overschaduwd hebben. Waarschijnlijk is dit echter niet.

Zonder nog iets te beoordeelen, willen wij eerst nagaan, wat onze eigene proeven leeren :

Casus V. KULTJES, een krachtig gebouwd individu, (klagende over buikpijn bij aanvallen, — bij objectief onderzoek geen afwijking) is overigens geheel gezond.

Temperatuur gemiddeld 's morgens 36.9 's avonds 37.3

Polsfrequentie „ „ 64 „ 80

Respiratie meestal schommelende tusschen en 16.20.

Donderdag 4 Mei 1876.

Uur.	Tempera- tuur.	Pols.	Resp.	Urine.	Aanmerkingen.
voorm.					
5	37	60	20	Gemiddeld	Om 5 uur en 7 uur telkens 0.003 gram digitaline van MERCK. Totale euphorie.
7	37	60	24	hoev. urine.	
8	37.2	68	20	Ur. geloosd	12—3 uur 's middags. Klachten over koude beenen, schuddingen in rug, weinig hoofdpijn. Geen eetlust. Huid warm, met weinig zweet bedekt. Pupillen als vroeger. Meer buikpijn dan anders. ('s Middags niet gegeten.)
9	37.4	72	24	van 3—4 Mei	
10	37.4	72	24	bedraagt:	
11	37	72	24	1050 C.C.	
12	37.4	76	24	Sp. Gew.	
				1023.	
nam.				Ureum 2.6%	
1	37.6	72	24	phosph.zuur	
2	37.6	72	24	0.185 %.	's Midd. 5 uur. Nog koude voeten. (Object. warm.) Nog weinig hoofdpijn en pupillen als vroeger.
3	37.4	68	24	Ur. geloosd	
4	37	64	20	van 4—5 Mei	
5	37.4	72	20	bedraagt:	's Av. 7 uur. Goed gegeten. Euphorie.
6	37.2	72	20	1400 C.C.	
8	36.8	68	20	Sp. Gew.	„ 9 uur. Euphorie. P. slaapt rustig. Pols was steeds regelmatig. De palpeerende vinger kon in lumen of resistentie geen duidelijk verschil waarnemen.
9	36.8	68	20	1015.	
10	36.8	64	20	Ur. 1.7 %	
12	36.6	64	16	phosph.zuur	
				0.136 %.	

Het is van belang hiermee te vergelijken de temperaturen van den vorigen dag.

	2 Mei.	3 Mei.	4 Mei.
Uur.	temp.	temp.	temp.
's midd. 2	37.4	36.8	37.6
4	37.2	36.9	37
's av. 6	37.6	36.7	37.2
8	37	36.7	36.8
10	36.8	36.8	36.8

Oppervlakkige inzage is reeds voldoende, om een opmerkelijk verschil waar te nemen. De temp. is $\frac{6}{10}-\frac{8}{10}^{\circ}$ hooger op den dag waar digitaline per os werd binnengevoerd. Otto zou dus hieruit afleiden, dat de digitaline reeds eene geringe pyretische werking had getoond. Hoe verkeerd dit zoude zijn, blijkt uit het bovenstaand tabelletje, waar ook de temp. van 2 Mei zijn opgegeven.

Casus VI. PIETER BLOM, lijdende aan Epilepsie. Overigens krachtig corporeel ontwikkeld. Oud 25 jaar.

Inwendige toediening van 0.032 gr. digitaline.

Donderdag 13 Juli 1876.

Uur.	Temperatuur.	Pols.	Urine.	Aanmerkingen.
voorm.				
6	37	72	600 C.C. Sp. Gew. 1027.	Totale euphorie. Geen toevallen.
9	37			
12	36.8			
nam.				
3	37.4			
6	37.5			
9	36.9			
Vrijdag 14 Juli.				
voorm.				
6	36.8	64	810 C.C. Sp. Gew. 1026.	's Morgens om 9 en 10 uur telkens 3 milligr. digitaline en om half twaalf nog 1 mgr., dus in 't geheel 7 mgr. Goede eetlust. Geen toeval. Volkomen euphorie. Geen mydriasis.
9	37.6	76		
11	37.4	64		
nam.				
1	37.1	64		
3	36.9	68		
5	37.3	72		
7	37.3	76		
9	37.4	76		
12	36.8	80		
's nachts				
3	37	76		
Zaterdag 15 Juli.				
voorm.				
6	36.9	68	1060 C.C. Sp. Gew. 1021.	Volkomen euphorie. Om 10 uur epil. toeval. Om 12 en 1 uur telkens 0.003 gr. digitaline. Den geheelen dag euphorie. Geen pup. verwijding. (s Nachts om 12 uur geen koorts.)
9	37.2	72		
12	37.3	72		
nam.				
3	37.6	76		
6	37.4	76		
9	37.3	72		
Zondag 16 Juli.				
voorm.				
6	37.4	68		Volkomen euphorie. Pupillen een weinig gedilateerd. Pols regelmatig. (s Nachts om 12 uur geen koorts.) Om 12 en 1 uur telkens 0.003 gr. digitaline.
9	37.3	72		
12	37.2	76		
nam.				
3	37	72		
6	37.3	72		
9	37.2	76		

Casus VI. Hetzelfde individu.

Maandag 17 Juli 1876.

Uur.	Tempera- tuur.	Pols.	Urine.	Aanmerkingen.
voorm.				
3	37.8			
6	37	72		
9	37.2	76		
12	37.5	76		Om 11 en 12 uur telkens 0.003 gr. digitaline.
nam.				
1	37.3	80		Totale euphorie. Digestie goed, Normale pupillen. Pols steeds regelmatig.
3	37.4	72		Ongestoorde slaap. (De eenige klacht is geringe hoofdpijn).
6	37.4	76		
9	36.9	68		
12	36.8	72		
Dinsdag 8 Juli.				
voorm.				
6	37.2	72		
9	37	72		
12	37.6	80		
nam.				
3	37.6	84	840 C.C.	Hedenmorgen euphorie. Om 12 u. en 12 $\frac{1}{2}$ u. telkens 0.003 gr. digitaline.
6	37.5	80	Sp. Gew.	Om 1 uur nog 0.001 gr., dus 7 milligram.
7 $\frac{1}{2}$	37.3	76	1025.	
9	37.1	72		Behalve geringe hoofdpijn niet de minste afwijking. Normale pupillen.
's nachts				
12	37	68		
3	37.2			
Woensdag 19 Juli.				
voorm.				
6	37.2	72		
9	37.2	72		
12	37.4	76	1000 C.C.	
nam.			Sp. Gew.	Epilept. toeval, 's middags 3 uur.
3	37.3	72	1025.	
6	36.9	68		
9	37.2	72		
Donderdag 20 Juli.				
voorm.				
6	37.1	68		
9	37.4	76	1190 C.C.	Euphorie.
nam.			Sp. Gew.	
3	36.6	76	1024.	
6	37	72		
9	37.2	76		

Casus VII. WILTENBURG, klagende over pijn in linker zijde bij aanvallen, bij objectief onderzoek geen afwijking. Overigens goed gebouwd en gezond individu.

Temperatuur schommelt tusschen 36.2 en 37.5 gemidd. 37.

Polsfreq. „ „ 60 „ 72 „ 66.

Resp. freq. „ „ 20 „ 28 „ 24.

Vrijdag 5 Mei 1876.

Uur.	Tempera- tuur.	Pols.	Resp.	Urine.	Aanmerkingen.
voorm.					
6	36.2	64	20	van 5-6 Mei	's Morgens 9 ¹ / ₄ uur. Behalve de gewone
				Urine-quant.	klachten volkomen euphorie. Injectie van 2
9 ¹ / ₄	37.4	68	24	bedraagt:	milligr. MERCK'sche digitaline in de linker
10	37.6	76	24	2060 C.C.	pectoraalstreek.
11	37.6	88	24	Sp.Gw. 1017	's Morgens 12 uur. Euphorie. Geringe rood-
				als:	heid rondom plaats van injectie. Pupillen
12	37.7	80	20	v. 'sm. 6 u.	even wijd,
				tot dat koorts	's Middags 2 uur. Goed gegeten. Gering
nam.				optreedt.	erytheem rondom de plaats van injectie.
1	37.7	72	20	340 C.C.	Drukking is hier wat gevoelig. Pupillen een
2	37.7	72	20	Sp.Gw. 1049	weinig gedilateerd.
3	38.1	76	24	Ureum 2 ⁰ / ₀	's Middags 4 uur. Pupillen als om 2 uur.
4	38.6	84	28	phosph.zuur	Roodheid blijft bestaan. Niet koud geweest.
				0.053 ⁰ / ₀	Euphorie.
5	38.9	88	32	tijdens	's Middags 6 uur. Huid heet en droog.
6	39.8	92	36	koortsaanval:	P. is zeer rekkerig (gaperig). Geringe hoofd-
7	40	92	36	1320 C.C.	pijn. Niet koud geweest. Pupillen als straks.
8	39.8	96	32	Sp.Gw. 1018	Roodheid rondom geinjie. plaats een weinig
9	39.2	92	28	Ureum 1.99 ⁰ / ₀	toegenomen. De huid een weinig geïnfil-
10	38.8	88	28	phosph.zuur	treerd. Geen okselklierzwellling.
11	37.9	84		0.058 ⁰ / ₀	's Av. 8 uur. Ruime diaphorese. Pupillen
12	38	88	32	Na koorts tot	matig wijd.
				den volgen-	's Av. 10 u. Erytheem blijft bestaan.
				den morgen	P. zweet veel. Euphorie.
				6 uur.	Er volgt een rustige nacht.
				400 C.C.	
				Sp.Gw. 1010.	

Casus VII. Hetzelfde individu.

Zaterdag 6 Mei 1876.

Uur.	Tempera- tuur.	Pols.	Resp.	Urine.	Aanmerkingen.
voorm.					
1	37.6				
3	37.4				
5	37.4	72	28		Heden morgen nog belangrijke erythemateuse roodheid rondom de plaats van injectie. Huid en subcutaan bindw. vrij sterk geïnfiltreerd.
7	37	64	24		
8	36.8	76	24		
9	37.3	72	28		
10	37.4	64	24		Geen klierzwellling. Verschuiving der huid is een weinig gevoelig.
11	37.6	64	24		
12	37.5	64	24		Overigens volkomen euphorie. Goed gegeten.
nam.					
1	37.5	64	24		
2	37.6	64	28		Eerst tegen den avond begint de roodheid wat af te nemen. Infiltr. blijft nog. Geen pijn.
3	37.3	68	24		
5	37.5	80	24		's Nachts ruim gezweet.
7	37.2	68	20		Volkomen euphorie. Erytheem vermindert. Infiltr. bestaat nog. Geen pijn.
9	37				Geen roodheid meer. Volkomen euphorie.
Zondag 7 Mei.				Urine-quant. 1100 C.C.	Er blijft beperkte infiltratie (zonder eenige reactie) op de plaats waar digitaline is gedeponeerd.
Normale verhoudingen.				Sp. Gew. 1022.	
Maandag 8 Mei.					
voorm.					
6	36.8	68	20	Urine-quant. 1700 C.C.	
nam.				Sp. Gew. 1021.	
6	37.1	64	20		

Casus VIII. WILTENBURG, dezelfde persoon als in casu VII. Subjectieve klachten dezelfde, volkomen euphorie. 's Morgens om 9 uur injectie van 0.002 gram digitaline, nadat hij daags te voren en tegelijk met injectie telkens 1 gram chinine had genomen.

Maandag 8 Mei 1876.

Uur.	Tempera- tuur.	Pols.	Resp.	Urine.	Aanmerkingen.
voorm.					
6	36.8	68	20		Volkomen euphorie.
9	36.8	68	20		Om 11 $\frac{1}{2}$ uur 1 gram mur. chinini.
11 $\frac{1}{2}$	36.8	64	20		9 Mei.
nam.					Volkomen euphorie.
2 $\frac{1}{2}$	37	64	24		Om 9 $\frac{1}{2}$ uur. 0.002 gram digitaline
5 $\frac{1}{2}$	37.1	64	20		(MERCK'sche) subcutaan geïnjecteerd, en 1 gr.
8 $\frac{1}{2}$	37.5	68	24		mur. chinini inwendig. Van de vorige in-
					jectie is nog geringe infiltratie overgebleven.
Dinsdag 9 Mei.					
voorm.					Om 12 uur. Nauwelijks zichtbare roodheid
6	36.6	60	24	Van 6—4 u.	op de plaats van injectie en zwelling. Pu-
9	37.4	68	20	geloosd, dus	pillen normaal.
10	37.4	60	24	vóór koorts:	Om 2 uur. Geringe infiltr. en roodheid.
11	37.2	64	20	540 C.C.	Pupillen als vroeger. Euphorie.
12	37.2	64	20	Sp.Gew. 1021.	Om 3 uur. Meer roodheid als bij de twee
				Ureüm 2.4% phosph. zuur	andere P., waar ook is geïnjecteerd. Geen
nam.				0.044%.	pijn. Alleen gevoelig bij drukking. Goed ge-
1	37.3	60	20	Van 4 u. tot	geten. Pupillen als vroeger.
2	37.5	64	20	den volg.	Om 4 uur. Gevoel van loom- en rekkerig-
3	37.6	72	20	morgen 6 u.	heid, hoofdpijn. Pupillen wijder dan straks.
4	38.4	84	24	geloosd:	Zeer geringe roodheid met infiltr. op plaats
5	39.2	96	28	1320 C.C.	van inj.
6	39.9	92	28	Sp.Gew. 1019.	Om 5 uur. Gedurende $\frac{1}{2}$ uur koude rillin-
7	40.5	104	32	Ureüm 2.45% phosph. zuur	gen, vooral langs rug. Hoofdpijn.
8	40.6	100	32	0.06%.	Om 7 uur. Apathie. Volle dicrote pols.
9	39.7	100	32		Pupillen gedilateerd. Locale toestand dezelfde.
10	38.7	80	24		Om 8 uur. Locale toestand als straks. P.
11	38.5	92	28		zweet veel. Algem. toestand weinig gestoord.
's nachts					Drukking is wat pijnlijk op plaats van inj.
12	38	84	28		Om 10 uur. Erytheem en infiltr. toege-
1	37.8		32		nomen. Huid warm, vochtig.
3	37.3	88			Om 12 uur. Nog geringe hoofdpijn. Vrij
					belangrijk erytheem in den omtrek.
					's Nachts. Rustig geweest.

Casus VIII. Hetzelfde individu.

Woensdag 10 Mei 1876.

Uur.	Tempera- tuur.	Pols.	Resp.	Urine.	Aanmerkingen.
voorm.					
5	38	80	28		's Morg. 9 uur. Vrij belangrijk erytheem en infiltratie rondom de geïnjecteerde plaats. Drukking is gevoelig. De roodheid en inf. is veel heviger dan gisteren. P. klaagt nog over hoofdpijn. Pupillen nauw. Huid zweetende. P. is wat apathisch.
6	38	88	32		
7	38.6	76	28		
8	38.2	72	24		
9	38	64	24		
10	37.6	80			
11	37.2	76		Urine- quantum: 1500 C.C.	's Morg. 12 uur. Locale toestand dezelfde. Hoofdpijn verdwenen. P. gevoelt zich wel.
12	37.4	64	20	Sp. Gew 1021.	
nam.					's Middags goed gegeten. Totale euphorie. Belangrijk erytheem en infiltratie rondom geïnj. plaats.
1	37.4	72	20		's Avonds. Volkomen euphorie. Locale toestand dezelfde.
2	37.5	68	20		
3	37.4	76	24		
5	37.8	72	24		
7	37.5	72	24		
Donderdag 11 Mei.					
voorm.				Urine- quantum: 1560 C.C.	
6	36.4	68	20	Sp. Gew. 1017.	Vrij belangrijke roodheid en infiltratie. Algemene toestand ongestoord.
nam.					
6	36.6	64	24		
Vrijdag 12 Mei.					
voorm.				Urine- quantum: 1800 C.C.	
6	36.5	60	20	Sp. Gew. 1013.	Locale verschijnselen afnemende. Na een paar dagen geheel verdwenen.
nam.					
6	37.5	68	20		
Zaterdag 13 Mei.					
voorm.				Urine quantum: 1700 C.C.	
6	36.6	64	20	Sp. Gew. 1018.	
nam.					
6	37	88	24		
etc.		etc.			

Casus IX. KULTJES, dezelfde persoon die vroeger reeds 2 maal 6 milligr. MERCK'sche digitaline per os had gebruikt zonder eenig succes, kreeg nu een subcutane injectie van 0.002 gram digitaline.

Dinsdag 19 Mei 1876.

Uur.	Tempera- tuur.	Pols.	Resp.	Urine.	Aanmerkingen.
voorm.					
6	36.5	68	20		's Morgens 9 uur. Volkomen euphorie. Subcutane injectie van 0.002 gram MERCK'sche digitaline aan de rechter dij.
9	37.5	64	20		12 uur. Euphorie. Geringe roodheid op plaats van injectie. Pupillen als vroeger.
10	37.4	76	20		2 uur. Geringe hoofdpijn. Cutis is een weinig geïnfilteerd zonder belangrijke roodheid. De plaats van inj. puilt een weinig uit. Pupillen als vroeger.
11	37.2	92	24	Vóór de koorts 320 C.C.	3 uur. Niet gegeten. De uitpuilende en geïnfilteerde, weinig roode plek is zeer beperkt. (L. van 4, Br. van $2\frac{1}{2}$ c.m.) Pupillen als vroeger.
12	37.5	88	24	Sp.Gew. 1027. Ureüm 2.7% phosph. zuur	4 uur. Status idem. Drukking is pijnlijk.
nam.				0.105% tijdens koorts.	5 uur. Herhaaldelijk koude rillingen, vooral langs rug, hoofdpijn. Locale toestand dezelfde. Drukking is pijnlijk. Geen dil. pupillae. Apathie.
1	37.9	84	24	800 C.C.	6 uur. Roodheid en infiltr. blijft beperkt.
2	38	84	24	Sp.Gew. 1026	8 uur. Huid met zweet bedekt. Zwelling en roodheid een minimum toegenomen. Nog wat hoofdpijn. Overigens is algemeene toestand weinig gestoord. Pupillen niet te controleeren.
3	38	88	20	Ureüm 2.9% phosph. zuur	10 uur. P. zweet veel.
4	38	80	20	0.07.	12 uur. Ruime diaphoresis. Plaats van inj. zeer pijnlijk bij drukking. Roodheid en infiltratie wat toegenomen.
5	38	80	20	Geen middag- en avondeten.	
6	39.2	100	28		
7	40.4	108	32		
8	40.1	108	32		
9	40.2	120	28		
10	40	120	28		
11	39.2	96	28		
12	38.9	96	32		
's nachts					
2	38.5	88	28		
4	38				

Casus IX. Hetzelfde individu.

Woensdag 10 Mei 1876.

Uur.	Tempera- tuur.	Pols.	Resp.	Urine.	Aanmerkingen.
voorm.					
5	37.9	68	20		
6	37.9	80	20		
7	37.8	80	28		's Morgens 9 uur. Euphorie. P. zweet nog. Eetlust nog gering. Normale pupillen. De infiltratie en roodheid is zeer beperkt gebleven (d. w. z. scherp te begrenzen van de omgeving.) De uitbreiding is toegenomen. Drukking is zeer pijnlijk.
8	38.2	84	24		
9	38.2	84	36		's Middags. Volkomen euphorie. Goede appetitus ciborum.
10	38	84	28		's Avonds euphorie.
11	37.4	72		Urinequant. 600 C.C.	Locale toestand eer verergerd dan verbeterd. Er bestaat nog belangrijke infiltratie en roodheid, veel meer dan gisteren. Drukking is pijnlijk.
12	37	80	24	Sp.Gw. 1030	
nam.					
1	37.1	76	20		
2	37.4	76	24		
3	37.2	80	20		
5	37.2	60			
7	37.2	64			
9	37	72			
Donderdag 11 Mei.					
voorm.					
6	37	60	20	Urinequant. 1000 C.C.	Er is nog belangrijke, maar scherp begrensde roodheid met infiltratie Palpatie is zeer pijnlijk. Overigens euphorie.
nam.				Sp.Gw. 1028	
6	37.6	72	20		
Vrijdag 12 Mei.					
voorm.					
6	37.1	56	20	Urinequant. 1280 C.C.	Roodheid, zwelling en infiltr. bestaan nog, maar zijn afnemende, en verdwijnen langzamerhand.
nam.				Sp.Gw. 1027.	
6	37.4				

Casus X. CHRISTIAAN VAN HOVEN, een matig ontwikkeld individu, is, behalve klachten over zuur en oprispingen gezond.

Temp. is 's morgens gemidd. 37,1 's avonds 37.7.

Polsfr. „ „ 72 „ 80.

Dingsdag 9 Mei 1876.

Uur.	Tempera- tuur.	Pols.	Resp.	Urine.	Aanmerkingen.
voorm.					
6	37	72			's Morgens 9 uur. Euphorie. Subcutane injectie van 0.002 gr. MERCK'sche digitaline.
9	37.4	80			
10	37.6	76	20		12 uur. Totale euphorie. Plaats van inj. is slechts met moeite te herkennen. Pupillen als vroeger.
11	37.6	72	20	Vóór koorts: 260 C.C.	
12	37.8	80	20	Sp. Gew. 1025	2 uur. Euphorie. Geringe infiltratie der cutis zonder erytheem. Deze plaats puilt een weinig uit. Drukking niet pijnlijk. Pupillen een minimum wijder.
nam.				Ureüm 2.30/0 phosph. zuur 0.100 0/0	
1	38.2	76	20	tijdens koorts: 680 C.C.	3 uur. Goed gegeten. Euphorie. Geen roodheid, wel geringe infiltratie. Geen pijn.
2	38.4	76	24	Sp. Gew. 1027	
3	38.6	92	20	Ureüm 3.10/0 phosph. zuur 0.100 0/0	5 uur. Even koud geweest. Locale toestand dezelfde. Er is bijna geen roodheid.
4	39.4	104	20		6 uur. Slechts zeer geringe roodheid om de geinj. plaats (ongeveer 5 c.m. middellijn; gaat ongemerkt in omgeving over). Apathie. Pupillen weinig gedilatèrd.
5	39.8	96	24		8 uur. Status idem.
6	40.2	108	28		
7	40.3	108	28		10 uur. Huid bedekt met zweet. Nagenoeg geen roodheid. Geringe infiltratie. Nog wat hoofdpijn.
8	40	120	32		
9	39.8	112	28		12 uur. Roodheid wat toegenomen. Geen pijn.
10	39.2	120	28		
11	39	104	28		
12	38.7	100	28		
's nachts					
2	38.5	92	28		
4	38.2				

Casus X. Hetzelfde individu.

Woensdag 10 Mei 1876.

Uur.	Tempera- tuur.	Pols.	Resp.	Urine.	Aanmerkingen.
voorm.					
5	38	84	20		
6	37.8	80	20		
7	37.4	80	20		
8	37.7	92	24		
9	37.6	80	20		
10	37.6	84		Urinequant. 700 C.C.	's Morgens 9 uur. Algemeene toestand niet gestoord. Rondom de geïnjecteerde plaats geen merkbare roodheid, wel infiltr. van huid en bindw. Pupillen als vroeger. Niet pijnlijk.
11	37.6	84	20	Sp.Gew 1028	
12	37.5	88	20		's Middags. Totale euphorie. Goed gegeten.
nam.					's Avonds. Status idem.
1	37.8	88	20		
2	38	92	20		
3	37.8	84			
5	37.8	84	20		
7	37	88	20		
9	37.2	68	20		
Donderdag 11 Mei.					
voorm.					
6	37.2				
12	37.8			Urinequant. 800 C.C.	Volkomen euphorie. Geen erytheem of roodheid. Er is nog vrij belangrijke infiltra- tie. Geen pijn.
nam.				Sp.Gew. 1027	
3	37.8				
9	37.8				
Vrijdag 12 Mei.					
voorm.					
6	37.6			Urinequant. 600 C.C.	Volkomen euphorie. Infiltratie afnemende. Verdwijnt langzamerhand.
nam		etc. etc.		Sp.Gew. 1029	
9	37.7				

Casus XI. Hetzelfde individu.

Subcut. digit. inj. en 6 gram salicyl. natric. per os.

Donderdag 18 Mei 1876.

Uur.	Tempera- tuur.	Pols.	Resp.	Urine.	Aanmerkingen.
voorm.					
6	37	68	20		
9	37.2	72	20		Om 9 uur. Totale euphorie. Subcut. inj. van 0.002 gr. digitaline (MERCK'sche).
10	37.9	80	20		's Morgens. Toestand ongestoord. Geen roodheid. Geringe infiltratie.
11	38	80	20		's Middags om 1 uur en 1½ telkens 3 gr. natron salicyl. (in oplossing).
12	38.2	84	24		
nam.					
1	38.2	80	20	Vóór de koorts?	Op de hoogte der koorts was de plaats van injectie met moeite te herkennen. Alleen was er geringe infiltratie.
2	38.4	88	20	in de koorts:	P. klaagt over hoofdpijn. Pupillen weinig gedilateerd. Slaapt 's avonds gerust.
3	38.6	88	20	510 C.C.	
4	39.5	100	24	Sp. Gew. 1032.	
5	40	112	24		
6	40.2	100	24		
7	40	116	28		
8	40	116	28		Den volgenden dag. — Euphorie. Geen temperatuursverhooging. Meer infiltratie dan gisteren. Geen roodheid.
9	40.1				
10	38.8				
11	38.2	104	28		Langzamerhand verdwijnt ook infiltratie.
12	37.8				
snachts					
3	37.2				
Vrijdag 19 Mei.					
voorm.					
6	37.6	84	20		
9	37.5			Hoeveelheid	NB. Zeer dikwijls febriciteert P. 's avonds in geringe mate, zooals nu ook het geval is.
12	37.8			700 C.C.	
nam.				Sp. Gew. 1029.	Verder normaal.
6	38.2	88	20		
9	38.3				

Casus XII. WILTENBURG. Hetzelfde individu als in Casu VII en VIII.

Injectie van 0.002 digitaline. Applicatie van ijsblaas.
1 gram chinine per os.

Woensdag 17 Mei 1876.

Uur.	Tempera- tuur.	Pols.	Resp.	Urine.	Aanmerkingen.
voorm.					
6	36.8	56	16		
9 $\frac{1}{2}$	36.8	56	16		's Morgens 9 $\frac{1}{2}$ uur. Euphorie.
11	36.9	64	16		1 gram mur. chinini.
12	36.9	60	16		Subcutane injectie van 0.002 gr. digitaline
nam.					(MERCK'sche). IJsblaas op geinj. plaats.
1	36.6	64	20		
2	36.7	64	20	Hoeveelheid	Volkomen euphorie tot aan 's avonds 5 à
3	36.7	56	16	Urine.	6 uur, toen werd P. koud, kreeg hoofdpijn,
4	37.2	60	16	1600 C.C.	en meende, dat hij de koorts had. Veel ijs-
5	37.3	64	20	Sp. Gew. 1017	hyperaemie. Plaats, waar digitaline is geinj.,
6	37.7	68	20		is wat geïnfiltréerd.
7	38.3	72	20		Pupillen gedilateerd. Oogappel veel meer
8	39.2	80	20		glinsterend.
9	39.5	100	28		
10	39.5	92	32		
11	39	88	28		
12	38.4				
's nachts					
1 $\frac{1}{2}$	37.7				Den volgenden dag. — Vrij belangrijke
3	36.5				roodheid en infiltratie.
Donderdag 19 Mei.					
voorm					
5	37.5	64	20	1500 C.C.	19 Mei. — Langzamerhand verdwijnen de
7	37.2	64	20	Sp. Gew. 1012	locale verschijnselen weer.
Verder normale temperatuur.				etc.	

Casus XIII. M. DE BRUIN, een gezond individu, klaagt over pijn in been- en bilstreek sinds 3 jaar, ontstaan na een trauma.

Vesicans, hierna endermat. toediening van 0.0025 gr. digitaline MERCKII, (met pulv. althaeae).

Vrijdag 19 Mei 1876.

Uur.	Tempera- tuur.	Pols.	Resp.	Urine.	Aanmerkingen.
voorm.					
6	37	56	20		Euphorie. Applicatie van een emplastrum vesicatorium.
12	37.2				
nam.					
6	37.4	68	20		
9	37.4				
Zaterdag 20 Mei.					
voorm.					
9	37.4	68	16		Er is eene blaas ontstaan. Deze wordt verwijderd en 's morg. om 10 uur wordt op het ontbloote corium 0.0025 gr. digitaline ge- strooid.
10 $\frac{1}{2}$	37.5	68	20	Hoeveelheid 1400 C.C. Sp. Gew. 1025.	
12	37.6	72	16		
nam.					
1	37.2	68	16		Er treedt algemeene noch locale stoornis op. P. gevoelt zich als altijd.
3	37.2	68	16		
5	37.1	64	16		
7	37.4	72	20		
9	37.5	68	16		
12	36.8				
Zondag 21 Mei.					
voorm.					
6	37.6	60			900 C.C. Sp. Gew. 1013.
9	37.2	60			
12	36.9	68			
nam.					
3	37	64			
6	37.4	64			
9	37.4	68			
Maandag 22 Mei.					
Steeds apyretisch.					

Ik meende verplicht te zijn mijne proeven en vooral de temperatuursbepalingen in extenso mede te deelen, opdat een ander ook kunne oordeelen, in hoeverre mijne experimenten zuiver, mijne conclusies rationeel zijn. Vooral in een proefschrift zijn apodictische gevolgtrekkingen misplaatst en men doet ongetwijfeld verstandig en voorzichtig als men zelfs de verwijten van voorbarigheid tracht te voorkomen. Het waren deze beschouwingen, die er mij toe leidden, zoovele tabellen op te nemen; de welwillende lezer houde mij dit dus ten goede.

En wat leeren nu deze waarnemingen? Dat constant na elke subcutane injectie van kleine giften MERCK'sche digitaline belangrijke verhooging der temperatuur volgt, die begint ongeveer 6 uren na de inspuiting en na 15 uren eindigt, meestal debuteerende met het subjectief gevoel van koude, dikwijls overgaande in een stadium van ruime zweetafscheiding. Hiermede ging even constant polsversnelling gepaard en meerdere abnormale symptomen (dorst, hoofdpijn, een gevoel van dedolatie), in één woord, wij kregen het beeld van koorts. Dat hiermede somwijlen meerdere ureüm-afscheiding en mindere excretie van phosphorzuur vergezeld ging, blijkt uit casus IX en X. In andere gevallen werd dit niet waargenomen, doch door de meerdere opname van water tijdens de koorts zal de urine meer gedilueerd worden en percentsgewijze dus een minder rijk gehalte aan ureüm aangeven. Intusschen kon ik eene belangrijke daling van het specifiek gewicht niet constateeren tijdens de koorts. Dr. OTTO was hierin gelukkiger. Daar de quantitatieve bepaling van ureüm en phosphor-

zuur door het verbruik van eene niet steeds gelijke hoeveelheid stikstofhoudend voedsel slechts van betrekkelijke waarde is, bewijst het negatieve resultaat al heel weinig, het positieve daarentegen zeer veel voor het bestaan van het ziektebeeld koorts (volgens sommigen is koorts en temperatuursverhooging volstrekt niet identisch).

Maar de digitaline-koorts heeft enkele eigenaardigheden; terwijl andere febriele toestanden bijna altijd gunstig worden geïncubiseerd door de aanwending der antipyretica, werd hier het effect geheel gemist. Tweemaal werd chinine, eenmaal salicylas natricus in eene antifebriele dosis toegediend, doch de werking daarvan bleef achterwege. Deze resistentie tegen de krachtigste antipyretica is inderdaad vreemd, ja zelfs het koude bad vermocht niet de temperatuur te doen dalen, zooals otto aantoonde, alleen het chloralhydraat was in staat eene tijdelijke daling te bewerken.

Ik meen hier even de aandacht te moeten vestigen op de onderzoekingen van CYON ¹⁾, die heeft aangetoond, dat prikkeling der sensibele zenuwen eene geheel andere uitwerking heeft op het vasomotische centrum, als de groote hersenkwabben door chloralhydraat of andere narcotica buiten functie zijn gesteld. Men kreeg nu juist vermindering van de bloedsdrukking — volgens cyon door reflectorische verlamming van het vasomotorische centrum.

Het is echter bekend, dat in het algemeen bij acute ontstekingskoorts eene bestrijding zelden met goeden uitslag wordt bekroond. Ex juvantibus, of liever ex nocenti-

¹⁾ Pflüger's Archiv. Band VIII. Zur Lehre von den Reflectorischen Erregung der Gefäss-nerven.

bus zouden wij dus niet ongenegen zijn, deze koorts als eene febris inflammatoria op te vatten. Tweemaal werd ook den volgenden morgen nog geringe temperatuursverhoging waargenomen, juist in die gevallen, waar de locale irritatie bijzonder groot was. Door de applicatie van ijs gelukte het ons niet de plaatselijke ontsteking te voorkomen. Op de temperatuur echter valt geringe invloed van de kou niet te ontkennen.

Dilatatie van de pupillen was slechts eene enkele maal in 't oog vallend, meestal vind ik wel eene geringe verwijding genoteerd, maar het minder heldere licht van den namiddag of avond verklaart dit feit volkomen.

Behalve de vermeerderde frequentie nam ik aan den pols nooit eenige onregelmatigheid waar.

De resultaten van de subcutane digitaline-injectie komen dus in hoofdzaak overeen met die van Dr. otto; hetzelfde kan, zooals reeds uit de tabellen gebleken is, niet gezegd worden van de toediening per os. Dr. otto heeft digitaline bij meerdere personen per os gegeven, maar vermeldt slechts één geval uitvoerig (reeds vroeger door ons geciteerd), omdat de uitkomst steeds dezelfde was. 't Zou ongepast zijn, deze feiten in twijfel te trekken, maar of de oorzaak der koorts in de digitaline gelegen was, acht ik nog niet positief bewezen. De veronderstelling van eene toevallige coïncidentie met malaria-infectie is zeker ietwat geforceerd, maar toch blijven er nog wel omstandigheden over, waarvan de koorts het gevolg kan zijn.

Doch het experiment was belangrijk genoeg om herhaald te worden. Drie personen gebruikten digitaline per

os, maar toen werd ik door het negatieve resultaat van verder onderzoek afgeschrikt.

In casu IV werden 6 mgr. Merck'sche digitaline toegediend, zonder eenigen invloed op het verloop der temperatuur uit te oefenen. Eene dubbele dosis werd in het volgende geval gegeven; de schijnbare temperatuursverhooging valt onmiddellijk in het oog, als men slechts de temperatuur van drie opeenvolgende dagen nauwkeurig nagaat. Ten derden male werd digitaline inwendig toegediend in casu VI. In vijf achtereenvolgende dagen gebruikte patiënt 32 mgr., zonder eenigen invloed op de temperatuur en zonder belangrijke algemeene stoornis te ondervinden. Geringe hoofdpijn was de eenige klacht. Dilatatio pupill. was slechts in geringe mate aanwezig. In het laatste geval was de dosis minstens even groot als die waarvan orro hevige koortsverschijnselen had gezien. Mocht iemand van oordeel zijn, dat de koorts aanval 's nachts was opgetreden en subjectief niet was waargenomen, hij worde gerustgesteld door de vermelding, dat ik steeds persoonlijk 's nachts na 12 uur het voorwerp der proefneming zag en nooit door eenig febriel symptoom verontrust werd.

Van waar toch dit groote verschil met orro's bevindingen, die temperaturen van 40° graden heeft gezien? 't Is mij een raadsel. Mijn praeparaat was goed, de pillen waren op denzelfden dag gemaakt van glycerine en een weinig pulvis althaeae, dus aan een slecht, moeilijk oplosbaar praeparaat mag niet gedacht worden; evenmin kan de meening juist zijn, als zoude gebrekkige resorptie hebben

plaats gehad, want het digestie-apparaat functioneerde voortreffelijk. Deels om het resultaat, deels wegens het onaangename, om een lijder aan een proef van minstens 5 dagen te onderwerpen, zag ik voor goed van eene verdere interne toediening der digitaline af.

Reeds vroeger haalde ik enkele voorbeelden aan, waar evenmin febriële symptomen waren geobserveerd; had ik dus *à priori* al niet te veel vertrouwen in de prikkelende werking van de digitaline op het excito-calorische centrum, door mijne proefnemingen werd ik in deze meening versterkt en otto's mededeelingen hebben mij nog niet kunnen overtuigen van het tegendeel, hoe vreemd het ook moge klinken.

Nu wij derhalve aannemen, dat de koortsverwekkende werking van digitaline gebonden is aan de subcutane toediening, zijn wij eene belangrijke stap verder. Thans kan er sprake van zijn, of de absorptie in de bloedmassa in 't geheel wel noodig is; het negatieve resultaat bij de interne toediening doet vermoeden, dat de huid eene belangrijke rol speelt bij de experimenten, die wij hebben genomen.

Ter verklaring van de waargenomen feiten was niets eenvoudiger dan deze redeneering: de subcutane digitaline-injectie verwekt beperkte ontsteking van huid en onderhuids celweefsel, er komt hyperaemie en infiltratie tot stand, maar de gevormde ontstekingsproducten worden weer geabsorbeerd, terwijl deze anders dikwijls in abscesvorming overgaan. De temperatuursverhooging is het gevolg

van dit ontstekings-proces — dus de koorts is eene febris inflammatoria. Iedereen zal moeten toestemmen dat deze verklaring het meest voor de hand ligt en door de empirie gesteund wordt, en men vermijdt hierdoor het contact met twijfelachtige centra. De bestrijding is ook minder gemakkelijk, dan men zou vermoeden. Toch pleit het klinische beeld tegen deze opvatting. Op den dag der injectie waren de locale ontstekingsverschijnselen wel constant, maar steeds in uiterst geringe mate aanwezig, en hiermede gingen hevige febriele symptomen gepaard. Anders was de verhouding één of twee dagen na de injectie. De infiltratie was steeds toegenomen, de hyperaemie somtijds eenigszins verontrustend, en toch coïncideerde hiermede normale temperatuur. Bovendien blijft het minstens twijfelachtig of eene koorts, na een bepaald tijdsverloop debuteerende met kou en eindigende met een stadium van aanmerkelijke zweet-afscheiding, afhankelijk is van de steeds in intensiteit toenemende locale verschijnselen.

In het „Archiv der Heilkunde” ¹⁾ wijdt Prof. THOMAS uit Leipzig een belangrijk hoofdstuk aan dit onderwerp, getiteld: „Fieber und örtliche Störung.” Hierin wordt met nadruk gewezen op de wanverhouding, die tusschen plaatselijke stoornis en algemeene reactie kan bestaan. Juist in deze gevallen meent THOMAS grooten invloed te moeten toeschrijven aan eene gewijzigde werking van het centraal-zenuwstelsel.

Misschien kon een betrekkelijk eenvoudig experiment

¹⁾ Band IV.

hier van dienst zijn. Wanneer men dezelfde locale ontsteking tracht te voorschijn te roepen door injectie van eene andere prikkelende stof, zou eene nauwkeurige contrôle met den thermometer kunnen leeren, of zulk een proces met of zonder temperatuursverhoging verloopt. Kan men deze wel constateeren, dan ware het van belang na te gaan of zij onder 't beeld van eenen koortsaanval optreedt, dan of zij evenredig is aan de intensiteit der plaatselijke symptomen. Werd daarentegen geene koorts waargenomen, dan zoude men ook kunnen aannemen, dat de locale ontstekingsverschijnselen bij de digitaline-injectie niet in zoo hevige mate op de temperatuur influenceeren, als de ondervinding leert.

Daar ik echter een dergelijk experiment in strijd acht met het moreel gevoel van den onderzoeker, en het mijns inziens niet geoorloofd is, zijn 'medemenschen aan de gevaren van een mogelijk absces te exponeeren, nam ik bij deze proeven mijn toevlucht tot het dierenrijk.

Een meer onschuldige proef, de applicatie van een ijszak op de geïnjiciëerde plaats, werd tweemaal genomen, doch zonder belangrijken invloed uit te oefenen. In casu III was het effect duidelijk, daarentegen in casu XIII minder in 't oog vallend. Het doel was de ontsteking tegen te gaan, 't was als het ware een prophylacticum tegen de inflammatoire symptomen, waarvan de koorts afhankelijk kon zijn. De huid-infiltratie nam toe, althans op 't gevoel, en dit was natuurlijk onze eenige maatstaf, en de hyperaemie, door het ijs veroorzaakt, overtrof verre die van de injectie. Het was dus niet uit te maken, hoeveel aan

het ijs en hoeveel aan de inspuiting van digitaline moest worden toegeschreven, vandaar dat dit experiment ons weinig licht gaf.

Het is zeker te verwonderen, dat een zoo nauwkeurig observator als otto, bijna in 't geheel geen melding maakt van deze locale stoornis; hij ventileert zelfs niet eens de mogelijkheid, dat de koorts hiervan 't gevolg kan zijn. otto zegt eenvoudig: „Diese Injection veranlasste eine nur sehr geringe örtliche Reizung, welche à priori schon kaum für die intensieven Fiebersymptomen verantwortlich gemacht werden konnte.” Wel wordt gewag gemaakt van hevige pijn, uitgaande van de geïnjecteerde plaats, vooral bij 't opkomen der koorts, maar van locale ontsteking wordt geen woord meer gesproken. Daarentegen zijn mij nimmer klachten over hevige pijn ter oore gekomen, het bleef steeds bij geringe gevoeligheid, die bij drukking toenam. Dat het subjectieve symptoom pijn in deze quaestie van ondergeschikt belang is, behoeft geen nader betoog. Wij durven dus, hoeveel er ook tegen moge pleiten, de locale ontsteking nog niet als oorzaak der temperatuursverhooging uitsluiten en behouden ons voor, eerst na de experimenten op dieren, een meer positief denkbeeld mede te deelen.

Ter verklaring van de waargenomen feiten hebben wij nog eene derde mogelijkheid aangenomen en beweerd, dat het zenuwstelsel eene belangrijke rol kan spelen bij de temperatuursverhooging. Men zoude zich immers kunnen

voorstellen, dat van uit de peripherische zenuwbanen een prikkel wordt overgedragen naar een centraalorgaan, van waaruit de stofwisseling beheerscht, dus de warmte-productie gewijzigd wordt, of van waaruit de uitstraling aan de peripherie wordt veranderd. De invloed van het zenuwstelsel op de lichaamswarmte is in den laatsten tijd het onderwerp geweest van zoovele besprekingen en van zoo veel onderzoek, dat ik het noodig acht eene korte vermelding van enkele meeningen op dit gebied te laten voorafgaan, om daardoor den gedachtengang aan te geven, die mij bij mijne later te vermelden experimenten op dieren heeft geleid.

Dat de sensibele zenuwen belangrijk op het verloop der temperatuur kunnen influenceeren, werd voor eenigen tijd duidelijk aangetoond door den Breslauer Hoogleeraar HEIDENHAIN ¹⁾.

In de meest verborgen hoeken van het menschelijk lichaam de temperatuur op eene weinig storende wijze bepalende, prikkelde hij bij gecurariseerde dieren de centrale einden van doorgesneden zenuwen en zag toen constant temperatuursverlaging optreden. Dit werd alleen bij een intacte medulla oblongata waargenomen, ook prikkeling van dit orgaan had hetzelfde effect. Volgens HEIDENHAIN werd de prikkel van de sensibele sfeer langs reflectorischen weg overgebracht op de medulla oblongata zelve.

¹⁾ PFLÜGER's Archiv. 3e Jhg. Ueber bisher unbeachtete Einwirkungen des Nervensystems auf die Körpertemperatur und den Kreislauf.

Hetzelfde werd op eene minder ingrijpende wijze bewezen door suspensie der ademhaling. Hierdoor werd het bloed rijk aan koolzuur, de medulla oblongata werd geprikkeld en afname der temperatuur was 't gevolg.

HEIDENHAIN constateerde bovendien nog een verschijnsel, vroeger reeds door v. BEZOLD waargenomen, dat coïncideerde met de temperatuursverlaging. Dit was de toename der bloedsdrukking en op nieuw rees de cardinale vraag of er verband bestond tusschen deze twee waargenomen feiten. LUDWIG had deze quaestie reeds vroeger gedeeltelijk besproken. Door de contractie der kleinere arteries ondervindt het bloed in den aorta meerderen weerstand op zijn weg. Hierdoor treedt meerdere vulling op van de grootere vaatstammen en zodoende wordt aan de capillariën eene geringere quantiteit bloed toegevoerd, waarvan verminderde stroomsnelheid 't gevolg is.

HEIDENHAIN onderwierp de theoretische beschouwingen van LUDWIG aan een nauwkeurig onderzoek en zijne scherpzinnige experimenten deden LUDWIG's theorie wankelen. Hij bracht door prikkeling van den Vagus, door snelle en rijkelijke bloeding en door compressie van de Aorta thoracica verlangzaming van den bloedstroom te weeg en zag nu steeds, in tegenstelling van LUDWIG, dat deze circulatie-verandering verhooging der temperatuur ten gevolge had. Nu dit was gevonden, moest het feit op nieuw verklaard worden en HEIDENHAIN doet dit op de volgende wijze. Bij verlangzaming of afbreking van den bloedstroom wordt de stofwisseling, waarvan warmte het gevolg is, in 't begin slechts weinig gewijzigd, de af-

gifte van warmte daarentegen aan de peripherie wordt kleiner. Immers, daar minder bloed uit de centrale deelen van het lichaam naar de huid wordt toegevoerd, wordt hare temperatuur ook lager en hierdoor vervalt het moment, dat onder normale omstandigheden de groote bron voor het warmte-verlies is: nl. het verschil in temperatuur tusschen peripherie en centrum. Bij gelijke productie en minder verlies moet de temperatuur noodzakelijk stijgen. Maar er is nog een reden: In normale omstandigheden wordt het bloed van de peripherie, door de uitstraling minder warm geworden, naar het centrum van het lichaam teruggevoerd en zodoende ontstaat voortdurend eene vermenging van warm en betrekkelijk koud bloed, waarvan afname der temperatuur het onvermijdelijk gevolg is. Wanneer nu het bloed van de huid slechts weinig warmte afstaat, zal dit, als het circuleert door het lichaam, ook slechts weinig op de algemeene temperatuur kunnen influenceeren, omdat de warmtegraad te weinig verschilt.

De verlaging der temperatuur kon dus onmogelijk door de circulatie-stoornis verklaard worden — er bleef nu nog de mogelijkheid over dat het zenuwstelsel een meer directen invloed had op de lichaamswarmte. Om dit uit te maken vertraagde hij op de bekende wijze de circulatie van eene extremititeit (en dit had temperatuursverhooging ten gevolge), prikkelde nu de hoofdzenuw en zag, blijkbaar tot eigen verrassing, toch temperatuursverlaging optreden. Nu was de invloed van het zenuwstelsel direct bewezen, vooral omdat de voorafgaande operatie neiging had de temperatuur te

doen stijgen. Ook door een ander feit werd nog aangetoond, dat de circulatie-verandering bij deze experimenten niet op den voorgrond treedt, want bij dieren, door pus-injectie febriel gemaakt, had prikkeling der sensibele zenuwen wel verhoogde drukking, maar geene temperatuursverlaging ten gevolge. Te vergeefs zoekt men nog naar iemand, die deze feiten op rationeele wijze zal verklaren, want tot nu toe blijft eene plotselinge verandering der temperatuur bij prikkeling der sensibele zenuwen ten eenenmale raadselachtig, vooral daar hetzelfde plaats vindt in deelen, waar de circulatie bijna is opgeheven.

Terwijl niemand er meer aan scheen te twijfelen, dat prikkeling der vasomotorische zenuwen (hetzij direct, hetzij langs reflectorischen weg) vermeerderde bloedsdrukking en verminderde stroomsnelheid in de capillariën te weeg bracht (het feit zou immers reeds door LUDWIG verklaard zijn), was het weer HEIDENHAIN, die deze beschouwingen aan de ervaring toetste en, zooals meer geschiedt, was ook hier de empirie in strijd met de theoretische opvatting. Hij zag in plaats van verminderde, vermeerderde stroomsnelheid optreden. Het is de vraag of dit overeenkomt met de experimenten van LUDWIG en THIRY, die hadden aangetoond, dat het lumen der kleinere arteries bijna geheel verdween bij prikkeling van het verlengde merg.

Op meerdere wijzen kan men er zich echter eene voorstelling van maken; er kan bijv. slechts een gedeelte der arteriolae vernauwd worden, voornamelijk die der inwendige organen, hierdoor zal eene meerdere circulatie door de huid plaats vinden en daardoor meerdere afkoeling.

MEIUIZEN ¹⁾ die den invloed van eene reeksgeneesmiddelen op de reflexprikkelbaarheid onderzocht, is ook geneigd, de „reflexhemmende” werking der digitaline toe te schrijven aan de gewijzigde circulatie, aan anaemie door vaatcontractie der centrale apparaten, waardoor de reflexbeweging wordt geïnfleueerd. Op andere plaatsen van het lichaam zoude juist vermeerderde bloedstoevoer plaats hebben.

Verder zoude men nog kunnen meenen, dat door peristaltiek der vasculaire spiervezels het bloed met meerdere kracht uit de arteries naar de venae wordt toegevoerd. VON BEZOLD en GSCHIEDLEN zoeken hierin de oorzaak der stroomversnelling.

Toen de resultaten van HEIDENHAIN zoo geheel in strijd waren met LUDWIG's bevindingen, die algemeen aangenomen en gehuldigd waren, was het zeker eene gelukkige gedachte van RIEGEL ²⁾, om dit punt nog eens aan een nauwkeurig onderzoek te onderwerpen. RIEGEL schaarde zich geheel aan LUDWIG's zijde en is een verklaard tegenstander van HEIDENHAIN's opvatting. PFLÜGER's annalen kunnen getuigen van eenen heftigen strijd tusschen deze beide waarnemers. Het geheele vraagstuk loste zich op in deze twee quaesties.

1^o. Bewerkt verlangzaming van den bloedstroom temperatuursverhooging?

2^o. Bewerkt prikkeling van den hals-sympathicus versnelling of verlangzaming van den bloedstroom?

HEIDENHAIN's redeneering luidde aldus: prikkeling van

¹⁾ PFLÜGER's Archiv. Band VI.

²⁾ Eodem loco. 4e Jhg. Ueber den Einfluss des Nervensystems auf den Kreislauf und die Körpertemperatur.

het halsruggemerg (direct of indirect) bewerkt vaatcontractie, toename der drukking, krachtiger hartfunctie en ten slotte stroomversnelling, in de éénheid van tijd vloeit dus meer bloed door de peripherie, dus meerdere afkoeling en bij gevolg temperatuursverlaging.

Om dezelfde reden bracht verlangzaming van den bloedstroom het tegendeel te weeg — experimenteel toonde hij dit aan door vagusprikkeling — hiermee ging temperatuursverhooging gepaard.

RIEGEL bestrijdt waarneming en conclusie. Hij ontkent, dat prikkeling der sensibele zenuwen constant temperatuursverlaging te voorschijn roept, en is van meening, dat juist bij eene snellere circulatie door de huid veel minder gelegenheid voor warmte-afgifte bestaat, evenals bij een snellen bloedsomloop door de inwendige organen minder warmte wordt afgestaan aan het circuleerende bloed. — Voorts zal bij gecontraheerde huidvaten veel meer bloed in het binnenste gedeelte van het lichaam zijn, dat voor warmteverlies beschut is. RIEGEL herinnert verder aan de polsverlangzaming na bloedverlies waarbij afname der temperatuur een normaal symptoon is.

Dat de drukverhooging qua talis geene temperatuursafname ten gevolge heeft, bleek reeds uit de proeven bij febriele dieren. Het wordt ook nog bewezen door de compressie der carotiden; hierdoor wordt wel het vasomotorische centrum geprikkeld, en eene druktingsverhooging wordt niet gemist, maar de temperatuur blijft dezelfde.

Latere onderzoekers zullen nog moeten uitmaken, welke meening de juiste is.

Evenwel meent cyon ¹⁾ deze strijd tot eene vreedzame oplossing te kunnen brengen. Hij is van oordeel, dat beide waarnemers gelijk hebben en dat het verschil in resultaat afhankelijk is van drie oorzaken, 1^o. dat tengevolge der vernauwing der ingewandsvaten, die onder normale omstandigheden eene enorme massa bloed bevatten, veel meer bloed door de peripherische banen moet circuleeren en met meerdere snelheid; 2^o. wordt niet bij alle dieren, vooral niet bij honden, eene dergelijke invloed der n. splanchnici constant gevonden, dus hierdoor vervalt dan ook het moment voor stroomversnelling en 3^o. meent cyon, dat er te weinig gelet is op de locale vaatverwijding, die eveneens de snelheid van den bloedstroom moet wijzigen.

Dit alles zij genoeg, om te doen zien, welken grooten invloed het zenuwstelsel op de verhouding der lichaamswarmte heeft. Over de vraag, of men tot het aannemen van een warmte-reguleerend of een excito-calorisch centrum of beiden gerechtigd is, zijn de acten nog niet gesloten.

Terwijl TSCHESCHECHIN, NAUNYN, QUINCKE het eerste voor het meest waarschijnlijk houden, zijn HEIDENHAIN en anderen meer geneigd een excito-calorisch centrum aan te nemen, dat of direct of van uit de peripherie langs reflectorischen weg kan worden geprikkeld.

Deze korte uitwijding achtte ik alleszins noodzakelijk, om de vroeger door ons aangenomen derde mogelijkheid ter verklaring van de digitaline-koorts voldoende te motivceeren.

¹⁾ PFLÜGER's Archiv. Band VIII. Zur Lehre von der Refl. Erregung der Gefässnerven.

EXPERIMENTEN OP DIEREN.

Uit onze beschouwingen is duidelijk gebleken, dat wij den lokalen toestand nog niet als oorzaak der temperatuursverhooging hebben durven uitsluiten, juist omdat teekenen van plaatselijke ontsteking bijna constant aanwezig waren. Wel is waar pleit een zoo sterk contrast tusschen locale en algemeene stoornis tegen een oorzakelijk verband, maar aan den anderen kant herinner ik nogmaals aan de woorden van THOMAS (zie pag. 52). Raadplegen wij de ervaring, die leert, dat men dikwijls op den eersten dag na eene operatie, waar van zwelling of infiltratie nog niets te zien is, belangrijke temperatuursverhooging kan waarnemen, en een paar dagen later het omgekeerde, dan komen wij tot de conclusie, dat dit contrast op zich zelf onvoldoende is, om de locale ontsteking maar in eens uit te sluiten als oorzaak der koorts.

Bij het nemen van verdere experimenten namen wij onze toevlucht tot het konijn. Dikwijls is beweerd, dat dit dier voor de bepaling der temperatuur zeer ongeschikt

is, en er zijn zelfs onderzoekers geweest, die aan het konijn elke geschiktheid durfden ontzeggen (STRICKER), — niet alleen was de temperatuur te veel wisselende, maar ook ging de bepaling met te veel moeilijkheden gepaard.

WJATSCHESLAW MANASSËIN heeft echter reeds aangetoond, dat de schommelingen der normaal-temperatuur bij het konijn in geen geval grooter waren dan bij andere dieren. Tegen het tweede bezwaar zijn ook gegronde objecties te maken, want de dieren waren meestal bijzonder rustig, zoolang de thermometer in ano vertoefde. Verder maakt de gemakkelijke en goedkoope voeding, die het dier van noode heeft, hem tot zeer geschikt materiaal voor experimenteel onderzoek.

De vragen, die zich als van zelve voordeden, waren de volgende:

1^o. Bewerkt de subcutane injectie van digitaline bij het konijn temperatuursverhooging evenals bij den mensch?

2^o. Gaat hiermede plaatselijke stoornis al of niet gepaard?

3^o. Welk effect heeft digitaline op delichaams-temperatuur als men haar direct in het bloed brengt en dus elke locale werking buitensluit? Het spreekt van zelf, dat hier eerst zal moeten worden nagegaan, in hoeverre de praeparatieve operatie op de temperatuur influenceert.

4^o. Indien blijkt, dat de subcutane injectie van digitaline ook temperatuursverhooging veroorzaakt, spuite men in aan eene der extre-

miteiten, om na te gaan of doorsnijding der zenuwstammen in staat is deze stijging der temperatuur te beletten.

Alvorens mijne proeven met injectie van digitaline te beginnen heb ik onder inachtneming der meeste zorgvuldigheid (applicatie van eene nauwkeurig bewerkte thermometer van GEISSLER, evenver inbrengen van het instrument in ano, vermijden van iedere beweging van het dier) de normaal-temperatuur mijner proefdieren bepaald. Deze was, afwijkend van de gewone opgave, misschien onder invloed van de vrij hooge temperatuur der omgevende atmosfeer, schommelende tusschen 40 en 40.8° C.

Voor de vergelijking met later te vermelden tabellen, acht ik het niet ongeschikt, hier enkele bepalingen der normale temperatuur te laten volgen:

Uur	9 Juli. Temp.	11 Juli. Temp.	12 Juli. Temp.	14 Juli. Temp.
voorm.				
8½	40.3	40.6	40.4½	40.8
11	40.4	40.3	40.3	40.3½
nam.				
2	40.4	40.5	40.1	40.4½
5	40.7	40.4	40.4½	40.7
8	40.4	40.7	40.7	40.8
10	40.5	40.8	40.8	40.2

II.

Uur.	9 Juli. Temp.	11 Juli. Temp.	12 Juli. Temp.	13 Juli. Temp.	14 Juli. Temp.	20 Juli. Temp.
voorm.						
9	40.1	40.5	40.5 ⁵	40.7	40.6	40.5
12	40.6	40.3	40.5	40.5	40.5 ⁵	40.4 ⁵
nam.						
3	40.6	40.7	40.6 ⁵	40.6	40.7	40.5 ⁵
5	40.8	40.4	40.6	40.5		
7	40.5	40.9	40.5 ⁵	40.6 ⁵	40.8	40.6 ⁵
10	40.5	40.8	40.6	40.3 ⁵	40.5	40.4

Ik zoude hieraan nog vele bepalingen kunnen toevoegen, maar daar het resultaat geheel met de reeds vermelde overeenkomt, acht ik publicatie voor nutteloos.

Hierna werd de digitaline (praeparaat van MERCK) onder de huid gebracht, opgelost in water en glycerine, dus geheel volgens dezelfde formule, die wij vroeger bij den mensch hadden gebruikt (digitaline en glycerine $\overline{aa}$ 0.065 gram op 15 gr. aq. dep.). Van deze solutie werden geïnjecteerd $\frac{1}{2}$, 1 of 2 gram, dus beantwoordende ongeveer aan 2, 4 en 8 milligram digitaline.

Om zeker te zijn, dat men sub cutem injecteerde, werden de haren weggeknipt; meestal zag men de huid uitpuilen. De insteekopening werd bij 't uithalen van het spuitje met den vinger bedekt en de geïnjecteerde plaats zacht gewreven, om de vochtmassa te verdeelen en dus de resorptie in de hand te werken. Het resultaat blijkt uit deze tabellen:

I.

Uur.	9 Juli. Temp.	10 Juli. Temp.	13 Juli. Temp.	15 Juli. Temp.	19 Juli. Temp.	21 Juli. Temp.
voorm.						
8 $\frac{1}{2}$	40.4	40.3 ⁵	40.3	40.8	40.7	40.3
11	40.4	40.3	40.8	40.6	41.8	41.8
nam.						
1	41.4	41.5	41.8	41	41.8 ⁵	42.2
3	41.8	41.5	42.1	41.3	41.7 ⁵	42.3
6	41.6	40.6	41.7	42.8	41	41.6
8	41.1	40.4	41.2	41.3	40.8 ⁵	41
10	40.9	40.7	40.4	40.8	41	41.2
Om 8 $\frac{1}{2}$ uur	4	4	6	8	8	8 mgr.
digitaline ingespoten.						

II.

Uur.	7 Juli. Temp.	10 Juli. Temp.	13 Juli. Temp.	19 Juli. Temp.	21 Juli. Temp.	22 Juli. Temp.
voorm.						
8 $\frac{1}{2}$	40.5	40.4	40.6	40.4	40.4 ⁵	40.4
11	40.6	40.7	41	40.7	41.1	40.8
nam.						
2	41.3	41.1	41.3	42	41.8	42
4	41.6	41.1	40.8	42	41	42
6	41.1	40.7	40.2 ⁵	41.5	40.5	40.9
8	40.7	40.6	40.5	40.9	40.4	40.8
10	40.8	40.6	40.6	40.7	40.2	40.7
Om 8 $\frac{1}{2}$ uur	4	2	4	8	4	8 mgr.
digitaline ingespoten.						

Deze mededeelingen mogen voldoende zijn. Ik wensch alleen nog op te merken, dat ik na elke digitaline-injectie temperatuursverhooging zag optreden.

Behalve de wijziging der temperatuur scheen in de meeste gevallen de eetlust verminderd te zijn en bij eene ruimere dosis was het dier zeer apathisch.

Bijna steeds was 's avonds eene zeer geringe, deegachtige en pijnlijke zwelling te constateeren, die in de eerstvolgende dagen na de injectie in intensiteit toenam. Men kreeg dan den indruk, alsof er eene kaasachtige massa onder de huid was gedéponeerd. Wanneer de haren zorgvuldig waren verwijderd, was de geïnfiltreerde plaats dikwijls licht-rood gekleurd. Na deze proeven achten wij ons gerechtigd tot de volgende bewering:

De subcutane injectie van digitaline, opgelost in water en een weinig glycerine, geeft bij het konijn ook aanleiding tot verhooging der temperatuur.

Dat deze zelfs zeer belangrijk kan zijn, blijkt uit het geval waar de temperatuur van 40.8 tot 42.8° C. stijgt. Na een grootere dosis was het effect duidelijker dan bij eene geringere quantiteit, maar zonder ooit te ontbreken. De temperatuur ziet men in de meeste gevallen langzaam stijgen, waarna eene evenredige daling volgt, zoodat de temperatuur, behalve in enkele gevallen, stéeds 's avonds weêr tot de norma was teruggekeerd. Was de verhooging der temperatuur 't gevolg van beweging, dan komt deze plotseling tot stand, om ook binnen een kort tijdsverloop weêr te dalen.

Het zoude nu zeker nog voorbarig zijn, de waargenomen werking direct aan de digitaline te willen toeschrijven; eerst moest nog worden uitgemaakt, of niet de injectie

van water met of zonder glycerine dezelfde uitwerking had. Misschien was bij een zoo hoogst gevoelig dier een eenvoudige prik door de huid voldoende om de lichaamswarmte te doen stijgen. Het resultaat was steeds negatief, zooals blijkt:

I.

Uur.	Temp.	Temp.	Temp.	Temp.
voorm.				
8 ¹ / ₂	40.4	40.5	40.6	40.4
10	40.3	40.3 ⁵	40.5 ⁵	40.3
12	40.3	40.3 ⁵	40.5 ⁵	40.5
nam.				
2	40.2 ⁵	40.5	40.6	40.5 ⁵
4	40.3	40.5	40.5	40.5
6	40.4	40.7	40.6	40.5
10	40.3	40.6	40.6	40.5

Ingespoten om 8¹/₂ uur bij alle konijnen 1 gram aq. destillata.

II.

Uur.	Temp.	Temp.	Temp.	Temp.
voorm.				
9	40.5	40.3	40.5	40.4
11	40.2	40.6	40.5	40.3
nam.				
1	40.2	40.3 ⁵	40.6	40.5
3	40.4	40.3	40.6	40.7
6	40.5	40.6	40.4	40.6
10	40.6	40.8	40.7	40.6

Bij alle konijnen subcutane injectie van glycerine en water (van verschillende sterkte).

Thans kunnen wij met absolute zekerheid onze bewering van straks in zooverre wijzigen, dat de digitaline alleen het werkzame agens is bij de subcutane injectie. Locale ontsteking ging hiermede constant gepaard, maar was op den dag der injectie uiterst gering, later veel duidelijker. Bij het dier vonden wij dus weer hetzelfde contrast tusschen plaatselijke en algemeene stoornis, als bij den mensch.

De gunstige gelegenheid verleidde ons om nogmaals elke locale werking buiten te sluiten en de digitaline onmiddelijk in de bloedmassa te brengen, door inspuiting in eene vena.

Niet alleen geeft het negatieve resultaat van de interne toediening bij den mensch ons weinig hoop op eene febrile werking; maar vooral laten ACKERMANN's proeven, waarbij ook digitaline in de venae werd gespoten, geene hooggespannen verwachting toe. Men zoude echter kunnen objecteeren, dat de gift, die ACKERMANN gebruikte, door overprikkeling verlamdend heeft gewerkt op het excitocalorische centrum, daarom injiciëerde ik dezelfde en eene geringere dosis, dan wij vroeger subcutaan toedienden.

Dat het binden op de CZERMACK'sche plank op zich zelf reeds aanmerkelijke daling ten gevolge heeft, is een bekend feit, maar heeft toch misschien menig experimentator op het dwaalspoor gebracht. Wij konden ook bij iedere proef eene daling van circa 1.5° C. constateeren. Dit is zeker het co-effect van meerdere factoren, waarvan de onmogelijkheid van veel beweging, de frequente respiratie en de pijn de voornaamste zijn. Ongeveer 2 uur na de

verwijdering van de plank, begon de temperatuur snel te stijgen boven de norma, maar zoowel met als zonder digitaline-injectie. Wel is waar was deze stijging minder hoog, toen het dier eenvoudig op de plank werd bevestigd en geene digitaline werd ingespoten, maar het dier vertoefde toen ook minder lang in eene abnormale onbewegelijke positie.

De mogelijkheid, dat ten gevolge van den grooten (dalenden) invloed der onbewegelijke ligging, voorafgaande operatie, etc. de eigenlijke temperatuursverhoogende werking niet tot haar recht kwam, deed mij besluiten, eerst zooveel mogelijk het effect van de praeparatore acte af te wachten, en dan de digitaline te injectiëren.

Achtereenvolgens spoot ik in 4, 8 en $1\frac{1}{2}$ mgr. Ten overvloede diende ik nog eenmaal 15 mgr. per os toe.

Dat een voorstander van de leer, als zoude digitaline prikkelend werken op het excito-calorische centrum en dus verhoogde temperatuur moet veroorzaken, door deze proeven niet in zijn vertrouwen wordt gesterkt, blijkt uit deze tabellen:

6 Augustus.

8 Augustus. Hetzelfde konijn.

Uur.	Tempera- tuur.	Aanmerkingen.	Uur.	Tempera- tuur.	Aanmerkingen.
1.30	40.9	Vóór opbinden op tafel.	8.30	40.2 ⁵	
1.45	40.5	Na opbinden op tafel.	12 uur	40.2	
2 uur	40.1 ⁵	Afknippen v. halsharen.	1.5	40.3	Vóór opbinden op plank.
2.15	39.5		1.17	40.3	Na opbinden op plank.
2.20	39.1	Vena aan hals blootge- legd. Geen bloeding.	1.20	40.3	
2.25	39.1	Inj. v. 0.004 gr. digit.	1.25	40	
2.30	39.1		1.30	39.9	
2.35	39.1		1.35	39.8	
2.40	39		1.40	39.7	
2.45	38.9 ⁵		1.45	39.6	
2.50	38.9		1.50	39.5	
2.55	38.9		1.55	39.4	
3 uur	38.8	Konijn ligt rustig op de tafel. De thermometer ligt steeds evenver in recto.	2 uur	39.4	
3.5	38.8		2.5	39.3	Vena blootgelegd. Niets ingespoten.
3.10	38.7 ⁵		2.10	39.2	
3.15	38.7 ⁵		2.15	39.2	
3.20	38.7 ⁵		2.20	39.1 ⁵	
3.25	38.7		2.30	39	
3.30	38.7		2.40	39	Verwijderd van plank.
3.35	38.6		2.45	39.1	
3.40	38.6		2.55	39.1	
3.45	38.5		3 uur	39.2	
3.50	38.5		3.30	39.8	
3.55	38.5		3.45	40	
4 uur	38.5	Huidwond gehecht en van tafel verwijderd.	5 uur	40.7 ⁵	
4.10	38.1		6 $\frac{1}{2}$	40.8	
4.25	38.3		8 $\frac{1}{4}$	40.9	
4.35	38.6 ⁵		9 $\frac{1}{4}$	40.6	
4.50	38.9		12 uur	40.5	
5.5	39.1				
6.10	39.9				
7.5	40.7				
8.30	41.1				
12 uur	40.6				

7 Augustus.

9 Augustus. Hetzelfde konijn.

Uur.	Tempera- tuur.	Aanmerkingen.	Uur.	Tempera- tuur.	Aanmerkingen.
8.30	40.2		8.30	40.5	
10 uur	40.1		11.30	40.4	
11.30	40.6	Vóór opbinden op tafel.	12.45	40.4	Vóór opbinden. } op tafel
11.45	±1	Na opbinden. (Na veel moeite.)	12.50	40.6 ^s	Na opbinden }
11.55	40.8	Vena blootgelegd.	12.55	40.5	
12.5	40.6	Inj. van 0.004 gr. digit.	1 uur	40.3	
12.10	40.6		1.5	40.1	
12.15	40.4		1.8	40.1	
12.20	40.2		1.15	39.9	
12.35	40		1.20	39.7 ^s	
12.40	40.1		1.25	39.5	Vena aan hals blootge- legd.
12.45	40.1		1.30	39.4	
12.50	40.1		1.35	39.2	
12.55	40		1.40	39.1 ^s	
1 uur	40		1.45	39.1	
1.5	39.9 ^s		1.53	39	
1.10	39.9 ^s		2 uur	39	
1.15	39.9		2.15	38.8	Inj. van 8 mgr. digitaline.
1.20	39.9		2.20	38.8	
1.30	39.8 ^s		2.25	38.7	
1.40	39.8		2.30	38.6	
1.45	39.8	Van plank verwijderd.	2.37	38.5 ^s	
1.50	39.9		2.40	38.6	
2 uur	40		2.45	38.6	
2.15	40.3		2.50	38.7	
2.30	40.7		2.55	38.7 ^s	
4 uur	41.5	Weinig eetlust.	3 uur	38.8	
6 ¹ / ₂	40.5		3.5	38.8 ^s	
8 ¹ / ₂	40.7		3.10	38.8 ^s	
11 ¹ / ₂	40.7		3.15	38.9	
			3.20	39	
			3.25	39	
			3.30	39	Van tafel verwijderd.
			3.35	39.2	
			3.40	39.4	
			4 uur	39.8	
			4.15	40.4	Weinig eetlust. Apath.
			4.30	41.1	
			4.45	41.4	
			5 uur	41.4 ^s	
			5.40	40.9	
			6.30	40.6	
			7 uur	40.4	

24 Augustus.

Uur.	tempera- tuur.	Aanmerkingen.
9	40.3	
11.15	40.3	Vóór opbinden op plank.
11.30	40	na " " "
11.50	39	
12	38.7 $\frac{1}{2}$	
12.45	38.2	
12.50	38.1	Injectie van 0.001 $\frac{1}{2}$ gr. digitaline
12.55	38.1	in eene halsvena.
1	38.1	
1.5	38.1	
1.10	38.1	
1.15	38.2	
1.20	38.2	
1.30	38.1	
1.35	38.1	
1.45	38.1 $\frac{1}{2}$	
1.50	38.2	Verwijderd van plank.
2.5	39	
2.30	39.7	
3.	40.1	
3.30	40.6	
4.5	41.2	
5.40	41.5	
6	41.2	
8	40.8	
10	40.5	

De sterke daling der temperatuur tijdens het verblijf op de plank, evenals het stijgen hierna, blijkt ook hier weer ten duidelijkste.

Eveneens was het effect van de interne toediening negatief, zooals men verwachten kon; ik onthoud mij dus van verdere mededeeling.

Daar wij als onze 3^{de} mogelijkheid eene voortplanting van de prikkeling (veroorzaakt door de digitaline-injectie onder de huid) van de peripherische zenuwen naar het centrum aannamen, en deze veronderstelling vrij uitvoerig hebben besproken, lag het voor de hand deze geleiding te verbreken, en dan digitaline te injiciëeren.

Wij prefereerden de excisie, om eene spoedige herstelling der geleiding te beletten, en wachtten natuurlijk eerst de temperatuurs-schommelingen af, die de operatie noodzakelijk ten gevolge moest hebben; niet alleen de praeparatore acte, maar ook het klieven van twee zenuwstammen moest invloed uitoefenen op circulatie en temperatuur.

Prof. DOGIEL ¹⁾ uit Kasan leerde ons reeds in 1871, dat eene prikkeling van het periph. einde van een doorgesneden n. ischiadicus of cruralis de bloedsdrukking in de arteria cruralis deed stijgen en de circulatie verlangzamen, waarschijnlijk onafhankelijk van gewijzigde vaat-innervatie, maar afkomstig van de contractie der spieren. Onder het microscoop toch is men in staat waar te nemen, dat bij een kikvorsch de circulatie, na eene korte voorafgaande versnelling, spoedig verlangzaamt als men den doorgesneden ischiadicus prikkelt. Bovendien zag DOGIEL bij gecura-

¹⁾ PFLÜGERS Archiv. Band V, pag. 130. Ueber den Einfluss des N. ischiadicus und N. cruralis auf die Circulation des Blutes in den unteren Extremitäten.

riseerde honden, als contractie der dwarsgestreepte spieren onmogelijk is, geene afname der stroomversnelling.

Daar nu HEIDENHAIN eene stijging der temperatuur bij verlangzaamde circulatie waarnaam, wordt het ons ook duidelijk waarom wij van onze operatieve handeling belangrijke wijzigingen der temperatuur te wachten hebben.

Na eene rustige ligging op de Czermarsche tafel was de temperatuur, evenals bij onze vorige proeven, weer nage-noeg 1.5° gedaald. De beide zenuwen werden spoedig gevonden en zeer dicht bij hunne uittreding uit het bekken geëxcideerd.

Het doel was bereikt, er volgde totale anaesthesie en paralyse van het onderbeen. De reactie bleef niet uit. Reeds 's avonds steeg de temperatuur, en den volgenden dag was er nog belangrijke verhooging. Dit verschijnsel is zeker het co-effect van 2 momenten. Op den eersten avond de nawerking van de plank, op den dag na de operatie de reactie (wondkoorts) ondanks opgeheven inner-vatie van eene extremiteit.

Toen 2 dagen later de temperatuur weer tot de norma was teruggekeerd, werden 6 mgr. digitaline subcutaan toegediend aan het anaesthetische deel. Het gevolg blijkt uit de hierbij gevoegde tabel.

Men ziet dat in casu de temperatuursverhoogende werking niet uitbleef, derhalve is hiervoor eene ongestoorde geleiding tusschen peripherie en centrum geen zins noodzakelijk. Het resultaat van dit experiment leidt tot eene gewichtige conclusie. Ook onze 3^{de} mogelijkheid verliest hierdoor haar recht van bestaan.

Neurectomie van CRURALIS en ISCHIADICUS.

Vrijdag, 11 Augustus 1876.

Zondag, 13 Augustus.

Uur.	Tempera- tuur.	Aanmerkingen.	Uur.	Tempera- tuur.	Aanmerkingen.	
8.30	40.4	Vóór opbinden op tafel. na opbinden op tafel.	9	39.8	Huidwonden zoo goed als	
12	40.2		11	40.1	genezen — later blijkt	
2.20	40.5		1	40.6	dat de huidwond aan de	
2.30	40.9 $\frac{1}{2}$		2.30	40.5	bilstreek nog niet geslo-	
2.40	40.6		3.30	40.4	ten is.	
2.45	40.4		5.30	40.5	Eén onderbeen geheel	
2.50	40.2		12	40.2	paralytisch en gevoel-	
2.55	40.1 $\frac{1}{2}$				loos.	
3	39.8		Maandag, 14 Augustus.			
3.5	39.6					
3.10	39.5	rustig op Czerm. tafel.	9	40.3	Om 9 uur subcutane	
3.15	39.4		10	40.3	inj. van 0.006 mgr.	
3.20	39.3		11	41.1	dig. aan het gevoel-	
3.25	39.2		12	41.2 $\frac{1}{2}$	looze onderbeen.	
3.30	39.1 $\frac{1}{2}$		1	41.7	Om 11 uur huid een wei-	
3.42	39 bijna		2.30	41.8 $\frac{1}{2}$	nig geïnfiltreerd.	
3.50	39.1		4	41.6 $\frac{1}{2}$	Om 4 u. zeer weinig locale	
			6	41.2	stoornis — de infiltratie	
4.20	39.2		7.30	41	is weer deegachtig week.	
4.35	39.5		9	40.7		
5	40.5	12	40.7 $\frac{1}{2}$			
		Dingsdag, 15 Augustus.				
5.50	40.9	Stuk uit nerv. crur. ge- sneed, direct beneden liesplooi. Excisie v. N. ischiadicus (tusschen tub. ischii en troch. maj.) Van plank verwijderd — loopt rond. Anaesthe- sie en paralyse van on- derbeen — het bovenbeen is paretisch..	8.30	40.7	Locale afwijking ver-	
6.25	41.1		10	40.8	schilt weinig van gis-	
7.30	41.3		12	41	teren.	
8.30	41.2		2	40.8	Luchttemperatuur bijzon-	
10	40.7		4	41	der warm.	
12	40.6		7	41.1		
			10.30	40.9		
Zaterdag, 12 Augustus 1876.						
8.30	40.9		de beide wonden schijnen per primam intentionem te zullen genezen.			
9.30	40.9					
10.40	41.3					
11.30	41.4					
1	41.5					
3	42					
4.20	42.5					
6	42.1					
8	42					
10.30	41					

Ten slotte nam ik nog proeven met de subcutane toediening van andere prikkelende stoffen. Het doel ligt voor de hand; zoo mogelijk wilde ik locale inflammatie te weeg brengen om na te gaan in hoeverre locale stoornis en temperatuur evenredig aan elkaar verliepen.

Zag ik duidelijke locale ontsteking gepaard gaan met eene normale verhouding der temperatuur, dan was dit een reden te meer, om de wijzigingen der temperatuur na digitaline-injecties voor onafhankelijk te verklaren van de locale stoornis.

Om hierin tot zekerheid te geraken injecteerde ik bij de vroeger gebruikte konijnen, nadat de temperatuur weer gedurende eenige dagen tusschen de normale grenzen schommelde als volgt:

I.

Uur.	Temperatuur.	Aanmerkingen.
vorm.		
8 $\frac{1}{2}$	40.5	's Morgens 8 $\frac{1}{2}$ uur. Subcutane injectie van 3 druppels ac. sulph. dil. in 1 gr. aq. destillata.
10	40.4	
nam.		
2	40.5	In 't begin weinig locale afwijking, later volgde donkere verkleuring der huid en vergroeiing der subcutane weefsels.
4 $\frac{1}{2}$	40.5	
6 $\frac{1}{2}$	40.6	
9 $\frac{1}{2}$	40.5	Huid werd vast op gevoel. Geen pijnlijkheid, roodheid of ulceratie.
11 $\frac{1}{2}$	40.7	

Op de beide eerstvolgende dagen geen temp.-verhooging.

II.

Uur.	Tempera- tuur.	Aanmerkingen.
voorm.		
8 $\frac{1}{2}$	40.5	
10	39.3 $\frac{1}{2}$	Om 8 $\frac{1}{2}$ uur subcutane injectie van $\frac{2}{3}$ gram van deze solutie: ammoni-liquida, aq. depur. aa.
11 $\frac{1}{2}$	39.8	
12 $\frac{1}{2}$	39.9	
nam.		
2	40.1	Er volgden geen acute ontstekingsverschijnselen; maar, evenals in 't voorgaande geval, huidverkleuring, etc., etc.
3	40	
5	40.3	
6.10	40.2	
8.30	40.4	
10	40.3 $\frac{1}{2}$	

Den volgende morgen geen temp.-verhooging.

III.

Uur.	11 Aug. Temp.	12 Aug. Temp.	13 Aug. Temp.	Aanmerkingen.
voorm.				
9	40.4	40.8	40.2	11 Augustus.
11	40.2	41.2	40.4	Om 9 uur subcutane injectie van $\frac{1}{2}$ gram ac. sulph. dil.
nam.				's Morgens 12 uur reeds duidelijke infiltratie. Plaats van inj. hard op 't gevoel.
1	40.3	41.3 $\frac{1}{2}$	40.5	's Avonds 6 uur. Huid over een deel vernietigd. De fascia ligt bloot en is droog. Bloed in vaten gestold. Weefsel is dood, gemummificeerd.
2	40.2	41.3	40.6	
3	40.3	41.1	40.7	
5	40.5	41.3	40.4 $\frac{1}{2}$	
6	40.3	41.1		
8 $\frac{1}{2}$	40.3	40.9		
12	40.3 $\frac{1}{2}$	40.6	40.2	

IV.

Uur.	14 Aug. Temp.	15 Aug. Temp.	Aanmerkingen.
voorm.			
9	40.4	40.1	
10	39.9	40.1	
11	39.6		Om 9 uur subcutane injectie van 3 druppels amm. in 1 gr. aq. dep.
12	39.9	40.3	Er volgt meerdere vast- heid der huid. Geen tee- kenen van acute ontste- king.
nam.			
1	40		
2 $\frac{1}{2}$	40.4	40.4	
4	40.6	40.7	
6	40.7	40.3	
7 $\frac{1}{2}$	40.6		
9	40.6	40.2 ⁵	
11	40.6		

Wat aangaat den lokalen toestand, die wij door de injectie van verschillende giften ammonia liquida en zwavelzuur in 't leven riepen, moeten wij eerlijk bekennen, dat het ons niet gelukte eene zuivere plaatselijke ontsteking te veroorzaken. Wij zagen steeds de etsende werking. Het weefsel werd eerst hard op 't gevoel, de huid was niet op te lichten en hierna volgde gedeeltelijke destructie der huid, met een droog verstervings-proces in de diepere deelen.

Bij de digitaline-injectie zagen wij meestal geringe, maar een eigenaardige, weeke, deegachtige infiltratie, waar eene roode kleur doorschemerde, als men de haren had verwijderd. Meestal viel groote pijnlijkheid te constateeren. De locale symptomen waren 1 á 2 dagen na de injectie veel duidelijker dan op den dag der inspuiting zelf. Hetzelfde namen wij vroeger bij den mensch waar.

De temperatuur bleef vrij normaal. Slechts eenmaal zagen wij op den volgenden dag (na injectie van $\frac{1}{2}$ gr. ac. sulph. dil.) belangrijke verhooging optreden. Daarentegen was eene aanvankelijke temperatuursverlaging bij de injecties met ammonia liquida constant aanwezig. Bij die van ac. sulph. dil. was dit minder in 't oog vallend. Dit komt dus met HEIDENHAIN's resultaten overeen.

Minder overeenstemmend zijn deze uitkomsten met de waarnemingen van v. WOLKENSTEIN, die onlangs in het „Centralblatt für die medicinischen Wissenschaften” zijne „experimentelle Untersuchungen über die Wirkung der Hautreize auf die Nierenabsonderung” openbaar gemaakt heeft. Hij vond bij konijnen constant belangrijke temperatuursverhooging, als hij de huid door acria, caustica of electriciteit prikkelde — eenmaal zelfs een temperatuur van 39.6° C. De verschillende methode van applicatie, endermatisch en hypodermatisch, kan misschien eene verklaring van dit feit geven.

Bij electrische prikkeling der huid zag ik onmiddellijk hevige spiercontracties volgen, die natuurlijk een zuiver resultaat onmogelijk maakten.

Nu derhalve gebleken is, dat de acida ons niet van dienst kunnen zijn, zullen wij onze toevlucht tot andere middelen moeten nemen, waarvan gene etsende werking te verwachten is.

Dat de injectie van pus ons niet kan helpen, ligt voor de hand; men zoude immers direct algemeene infectie te voorschijn roepen, iets wat wij juist zooveel mogelijk willen vermijden.

V.

Uur.	16 Aug. Temp.	17 Aug. Temp.	Aanmerkingen.
voorm.			
9	40.4	40.4	Om 9 uur subc. inj. van 1 druppel ol. crotonis in $\frac{1}{2}$ gram ol. olivarum.
10	40.2		
11	40	40.5	's middags huid wat ge- infiltréerd — 's avonds nog meer — geringe roodheid — geen groote pijnlijkheid.
12	39.8		
nam.			
1	39.6	40.7	Den volgenden dag is de infiltratie en roodheid toegenomen.
2	40		
3.30	40.2 $\frac{1}{2}$		
6	40.6		
7.30	40.6		
8.30	40.9		
9.45	40.7 $\frac{1}{2}$		
11	40.7		
12.30	40.8		

VI.

Uur.	16 Aug. Temp.	17 Aug. Temp.	Aanmerkingen.
voorm.			
9	40.6	39.7	Om 9 uur subc. injectie van 8 mgr. ve- ratrine, gesuspenderd in glycerine en water $\frac{1}{2}$ gram.
10	42.1		
11	42.7	39.9	Eenige minuten na de injectie vliegt het dier de korf uit en loopt snel door de kamer.
12	41.9		Dit herhaalt zich eenige malen onder hevige benauwdheid.
nam.			
1	40.2 $\frac{1}{2}$	40.3	Plotseling is het dier als verlamd — hij krijgt enorme clonische convulsies.
2	40.1		Om 1 uur is het dier rustiger en als ver- lamd aan alle ledematen — langzamerhand verdwenen deze symptomen.
3.30	39.9		Geen locale stoornis merkbaar.
6	39.8		Den volgenden dag evenmin locale afwij- king — het dier is weer vrij normaal.
7.30	39.5		
8.30	39.7		
9.45	39.6		
11	39.7		
12.30	39.8		

Wij waren ditmaal niet gelukkiger dan vroeger; wel is waar zagen wij in 't eerste geval teekenen van inflammatie, maar de algemeene temperatuursverhooging bleef zoo goed als achterwege. De mogelijkheid bestaat dat de dosis te gering is geweest, daarom zullen wij het experiment met eene grootere gift herhalen.

Nogmaals vestigen wij de aandacht op de temperatuursverlagende werking van de prikkelende stoffen, als zij subcutaan worden geapliceerd.

Bij konijn III ontstond een zeer onverwacht beeld van veratrine-intoxicatie; hoe tijdens de convulsies de temperatuur plotseling steeg tot 42.7, ziet men het duidelijkst uit de hierbij gevoegde tabel. Het is zeker vreemd, dat dit middel, bij endermatisch gebruik zoo iriteerend, bij de subcutane toediening geen locale ontsteking veroorzaakte.

VII.

Uur.	18 Aug. Temp.	19 Aug. Temp.	Aanmerkingen.
voorm			
9	40.3	40.8	Op den 18 Augustus
10	40.2		's morg. 9 u. subcutane
11.30	40.5	41.5	injectie van 2 druppels
12.45	40.6		ol. crotonis. in 1 gram
			ol. olivarium.
nam			Er volgde zeer weinig
2	40.6	41.5 $\frac{1}{2}$	locale stoornis.
3	40.6		's Avonds laat en den
4.30	40.7	41.8	volgenden dag was ge-
6.30	40.7	41.8	ringe roodheid en infil-
7.45	40.8	41.8	tratie aanwezig.
9	40.7		
10.30	40.7	41.1	
1	40.7		

VIII.

Uur.	24 Aug. Temp.	25 Aug. Temp.	26 Aug. Temp.	Aanmerkingen.
voorm.				
9	40.4	42.3	41	Op den 24 Aug. 's morg. 9 u. Subcutane inj. van 2 druppels ol. crotonis en 1 gr. ol. olivarium.
10	40.1			
11	40.1	41.9 ^s		Op den dag der injectie waren locale verschijnselen van inflammatie niet duidelijk aanwezig. 's Avonds viel geringe roodheid te constateeren.
12	40.2		41	
nam.				
1	40.3	42		* Den volgenden morgen duidelijke infiltratie met geringe roode verkleuring. De infiltratie is toenemende.
2	40.6			
3	40.8		40.1	
4	41.3	42.1		
5	41.3			
6	41.5	41.8 ^s	39.2	
8	41.3			
10	41.4	41		

Ol. crotonis is dus ook een van de middelen, die temperatuurs-verhooging en locale ontsteking te voorschijn roepen bij hypodermatische aanwending. Vreemd is het, dat deze verschijnselen zoo laat optreden. Ik acht het niet onwaarschijnlijk, dat dit moet toegeschreven worden aan het vehikel, waarin de ol. crotonis werd toegediend. Als in casu de oleum olivarium als emolliens heeft gefungeerd en tevens dilueerend heeft gewerkt, is het verklaarbaar waarom de prikkelende werking zich zoo laat openbaarde.

In het laatste geval coïncideerde de temperatuursverhooging met de vorming van nieuwe weefselementen.

IX.

Uur.	16 Aug. Temp.	17 Aug. Temp.	Aanmerkingen.
voorm.			
9	40.1	40.2 $\frac{1}{2}$	Om 9 uur (16 Aug.) subcutane injectie van 0.002 gram cantharidine. 's Avonds geringe infiltratie met roodheid der huid — hiermede coïncideert betrekkelijk hooge temperatuur.
10	40.3		
11	40.3	40.2	
12	40.3		
nam.			Den volgenden dag is zwelling en roodheid toegenomen — duidelijke infiltratie — niet pijnlijk bij drukking.
1	40.6	40.5	Infiltratie blijft bestaan.
2	40.8		
3.30	40.6	40.8	NB. Dat de temp. om 6 uur (17 Aug.) ook 41.2 was, schrijf ik toe aan de buitengewone hitte — ik vond bij alle konijnen een temp. van circa 41; ook bij een konijn, waarvan de normaal-temp. slechts even boven de 40 was, en gedurende 14 dagen rustig in 't hok had gezeten, was deze 40.9.
6	41	41.2	
7.30	41.9	40.7 $\frac{1}{2}$	
8.30	41.6	40.6	
9.45	41.6		
11	41.3		
12.30	40.7	40.3	

X.

Uur.	18 Aug. Temp.	19 Aug. Temp.	Aanmerkingen.
voorm.			
9	40.2	40.4	Om 9 uur subcutane injectie van 0.002 gram catharidine.
10	40.5		
11.15	40.5	40.7	's Middags geringe infiltratie en roodheid. Den volgenden dag vrij belangrijke stoornis — palpatie is pijnlijk.
12.45	41.2		
nam.			Infiltratie blijft bestaan.
2	41.3 $\frac{1}{2}$	40.8	
3	41.4		
4.30	41.4	41.3	
6.30	41.3	41.2	
7.45	41.2	41.1	
9	41.1		
10.30	41	41	
1	41		

XI.

Uur	18 Aug. Temp.	19 Aug. Temp.	Aanmerkingen.
voorm.			
9	39.8	40.5	Om 9 uur subcutane injectie van bijna 0.002 gram Catharidine.
10	40.1		
11.15	40.3	40.6	Op den eersten dag geringe locale stoornis — op den volgenden ook weinig (misschien te weinig ingespoten).
12.45	40.7		
nam.			
2	40.8	40.7 $\frac{1}{2}$	
3	40.8		
4.30	40.8	40.7	
6.30	40.9	40.8	
7.45	41.2		
9	41	40.8	
10.30	41		
1	41		

XII.

Uur.	21 Aug. Temp.	22 Aug. Temp.	23 Aug. Temp.	Aanmerkingen.
voorm.				
9	40.2 ⁵	40.4	40.4	Op 22 Aug. 's morg. 9 uur. Subcutane inj. van 0.003 gram cantharidine.
10		40.4		
11	39.8 ⁵	41.5	40.2	
12		41.6		Er volgde slechts zeer geringe infiltratie.
nam.				
1.30	40.2 ⁵	41.8 ⁵	40.4	
3		41.4	40.2 ⁵	
5	40.3	40.5 ⁵		
7	40.3	40.4	40.5	
8.30	40.2	40.3 ⁵		
10.30		40.5	40.4	

XIII.

Uur.	21 Aug. Temp.	22 Aug. Temp.	23 Aug. Temp.	Aanmerkingen.
voorm.				
9	40.3	40.1 ⁵	40.2	
10		40.6		22 Aug. 's morgens 9 uur.
11	40.7	41.3 ⁵	40.2	Subcutane inj. van 0.003 gram
12	40.4 ⁵	41.6		cantharidine.
nam.				Er volgde reeds denzelfden
1.30	40.4	41.8	40.3	dag zwelling, roodheid en in-
3	40.4	41.7	40.2	filtratie, die den volgenden dag
5		41.3		eer toe- dan afgenomen was.
7	40.7	42.1	40.2	
8.30	40.5	41.8		
10.30	40.5	41.2	40.2	

XIV.

Uur	21 Aug. Temp.	22 Aug. Temp.	23 Aug. Temp.	Aanmerkingen.
voorm.				
9	40.6	40.3	40.3	
10		40.3		
11	40.5	40.6 ⁵	40.2	22 Aug. 's morgens om 9 uur.
12		41.		Subcutane injectie van 0.002
nam.				gram cantharidine.
1.30	40.9	41.3	40.3	Er volgde duidelijke infil-
3	41	41.2		tratie.
5		40.5	40.3	
7	40.9	40.6	40.1	
8.30	40.6	40.3 ⁵		
10.30	40.5	40.4	39.8	

Het eenstemmig resultaat van de cantharidine-injecties was, dat er steeds temperatuurs-verhooging volgde en dat locale stoornis nooit ontbrak, al was deze nu en dan gering. Hier bestond evenmin harmonie tusschen plaatselijke reactie en algemeene temperatuurs-verhooging, hetgeen op den dag na de injectie 't meest in 't oog viel.

Dat onze conclusie door het resultaat van de laatste injecties bepaald wordt, zal niemand verwonderen, vooral als zij gesteund wordt door de negatieve uitkomsten van de vroeger door ons medegedeelde experimenten. Zoo komen wij dan weer terug tot onze eerste opvatting, die, hoewel het meest voor de hand liggende, toch niet zonder strijd werd geadopteerd.

Op de vraag, of men in staat is de wanverhouding tusschen locale- en algemeene stoornis te verklaren kan het antwoord niet bemoedigend zijn. Misschien zou men zich de zaak aldus kunnen voorstellen: De temperatuurs-verhooging is gebonden aan den dag der injectie (bij uitzondering zag men den volgenden dag nog geringe koorts) dus coïncideert met de wording van nieuwe weefselementen, die zich als infiltratie voordoen. Dat hiermede meerder stofwisseling gepaard gaat, is gemakkelijk te begrijpen. Nu was op den dag na de injectie de hyperaemie en infiltratie toegenomen, hieruit concludeerden wij tot meerdere, of nog voortgaande ontsteking. Deze conclusie is wellicht ietwat gevaarlijk want de hyperaemie kan ook zijn ontstaan door eene collaterale fluxus. Wanneer in de diepte (in casu onder de huid) de circulatie door de gedeponeerde ontstekings-producten belemmerd wordt (wegens vaatcom-

pressie) zal het bloed langs een andere baan — bijv. door de huid — zijn weg zoeken, en hiervan is hyperaemie van eene bepaalde oppervlakkige vaatprovincie het onvermijdelijke gevolg.

Dat door deze bloedsophooping ook de consistentie van het betrokken weefsel wordt gewijzigd, is duidelijk. Het zou dus kunnen zijn, dat de symptomen, door wier aanwezigheid wij tot meerdere ontsteking concludeerden, eenvoudig consecutieve circulatie-stoornissen zijn geweest, afhankelijk van de vroeger daar gedeponeerde weefsel-elementen.

Na alzoo de 3 door ons gestelde mogelijkheden uitvoerig te hebben besproken en door proeven te hebben toegelicht, komen wij tot de conclusie, dat de digitaline alleen dan koorts verwekt, wanneer zij subcutaan wordt toegediend, en dat verder, ondanks het contrast tusschen algemeene en locale stoornis, eene afhankelijkheid der koorts van eene eigenaardige ontsteking van het onderhuidsche celweefsel het meest waarschijnlijk blijft.

Aan 't einde van mijnen arbeid gekomen, moet ik nogmaals even herinneren aan de waarnemingen, die nu reeds naar aanleiding van otto's mededeelingen zijn bekend gemaakt en wensch mij alleen te bepalen tot de proeven met de subcutane toediening van digitaline.

Bij deze retrospectie dient vooral de aandacht te worden gevestigd op het feit dat alleen mijne proeven

in hoofdzaak met die van OTTO overeenkomen, zoodat ik ante omnia wensch te constateeren dat de door OTTO waargenomen feiten (wat aangaat de hypodermatische aanwending) juist zijn;

ten tweede, dat de oppositie van Dr. WITKOWSKY veel van hare waarde verliest, omdat hij abscesvorming of phlegmoneuse ontsteking zag optreden, waarvan OTTO nooit een woord gewaagt;

dat, ten derde, KÄHLER om dezelfde reden weinig recht heeft OTTO tegen te spreken, omdat hij steeds parallellismus tusschen temperatuursverhooging en locale stoornis waarnam, en nooit een koortsaanval zonder belangrijke locale ontsteking;

en dat eindelijk aan GERBER'S proeven ook niet veel waarde te hechten is, omdat hij deels zijne eigene resultaten over 't hoofd ziet, deels onder min gunstige verhoudingen experimenteert.

Daarentegen zag ik één hevigen koortsaanval coïncideeren met eene locale stoornis zoo gering, (die OTTO bijna over 't hoofd zag) dat ik haar, niet dan na vele proeven en dan nog deels langs exclusieven weg, den invloed op de temperatuur kon toeschrijven.

S T E L L I N G E N.

STELLINGEN.

I.

De pyretische werking der digitaline is gebonden aan de subcutane toediening.

II.

Als oorzaak van deze koorts moet de locale ontsteking beschouwd worden.

III.

Bij meteorismus van den darm verdient punctie geene aanbeveling.

IV.

Thoracocentese doe men liefst niet met den aspirator van DIEULAFOY.

V.

Een sereus pleuritisch exsudaat wordt niet etterig door de toetreding van lucht gedurende de punctie.

VI.

De diagnose tusschen een sereus en een purulent exsudaat in de pleuraholte is alleen mogelijk na eene proefpunctie.

VII.

De bewering van JUERGENSEN (Ziemssen's Handbuch der Spec. Path. u. Ther., Band V.): „Die Pneumonie-todten sterben an Insufficienz des Herzens“, is niet bewezen.

VIII.

Vesiculair emphyseem is intra vitam niet met zekerheid te diagnosticeeren.

IX.

In malaria-streken verdient het kweeken van de Eucalyptus-plant warme aanbeveling.

X.

Gelukt het bij eene overvolle blaas niet de urine langs den natuurlijken weg te verwijderen, dan beginne men steeds met eene capillaire punctie.

XI.

De aangeboren luxaties der heup laten zich het best verklaren uit eene vroegtijdige verbeening van het kraakbeen van het acetabulum.

XII.

Na eene mislukte taxis bij hernia incarcerata herhalen men deze, na eerst eene punctie met opvolgende aspiratie te hebben gedaan.

XIII.

Bij amputatio mammae wegens carcinoma heeft men van eene genezing per secundam intentionem geene bijzondere voordeelen te wachten.

XIV.

Om de trommelholte van exsudaat te ontledigen verdient de verwijdering langs den uitwendigen gehoorgang de voorkeur boven de aspiratie per tubam Eustachii.

XV.

Voor de repositie van de geprolabeerde navelstreng biedt de knie-elleboogligging weinig voordeelen aan.

XVI.

De placenta trachte men onmiddellijk post partum te verwijderen door uitwendige handgrepen.

XVII.

De hypermetropie bij glaucoma laat zich nog het best verklaren uit eene verminderde kromming der cornea.

